

Entwicklung einer neuen *N*-Oxid-vermittelten
Hydroxylierung von Arylborspezies
und
deren Anwendung zur Phenolsynthese und
Wirkstoffmodifikation ausgehend von Arylhalogeniden

Dem Institut für Organische Chemie
der Universität Hamburg
vorgelegte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR RERUM NATURALIUM

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

M. Sc. Tobias Herrmann
geboren am 28.09.1985 in Hannover

1. Gutachter: Prof. Dr. Christian B. W. Stark

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Maison

Datum der Disputation: 26.06.2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2011 bis Juni 2015 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C. B. W. Stark angefertigt.

Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. C. B. W. Stark für die Bereitstellung dieser sehr aktuellen und interessanten Thematik, die fortwährende Unterstützung und das Interesse an meiner Arbeit sowie die zahlreichen inspirierenden Gespräche und Diskussionen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Maison für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Johannes Arp, Alexander Roth, Jonas Müller, Dr. David Giera und Dr. Gunnar Ehrlich für zahlreiche nützliche Impulse und anregende Diskussionen während der Zeit im Labor, aber auch für viele persönliche Gespräche und diverse Unternehmungen nach der Arbeitszeit.

Ich möchte mich weiterhin ganz herzlich bei dem gesamten Arbeitskreis für die sehr angenehme und produktive Atmosphäre, für Kritik aber auch Späße und eine insgesamt sehr tolle Zeit in Hamburg bedanken.

Ich danke außerdem allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Fachbereichs unter den Leitungen von Dr. Thomas Hackl, Dr. Erhard Haupt und Dr. Maria Riedner für die Aufnahme zahlreicher NMR- und Massenspektren.

Für das gewissenhafte Korrigieren dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. David Giera, Alexander Roth, Johannes Arp, Jonas Müller, Karin Chin, Juliane Adrian, Lena Carstensen und Leona Gross.

Abschließend danke ich ganz herzlich meinen Freunden und speziell meiner Familie für Eure uneingeschränkte Unterstützung, Aufmunterungen, Geduld und Begleitung zu jedem Zeitpunkt meines Lebens. Danke für Euer Vertrauen und Eure Liebe.

Vielen Dank!

Kurzfassung

Die Derivatisierung von Arylborverbindungen hat sich innerhalb der letzten zwanzig Jahre zu einem äußerst nützlichen Werkzeug der (Spätstufen)Folgefunktionalisierung von einfachen Synthesebausteinen bis hin zu anspruchsvollen Leitstrukturen entwickelt. In diesem Zusammenhang und der enormen wissenschaftlichen, wie wirtschaftlichen Bedeutung von phenolischen Verbindungen hat auch die substratschonende Phenolsynthese ein großes Interesse in der organischen Synthesechemie erzeugt.

In diesem Kontext beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Entwicklung einer neuen, milden und praktischen, *N*-Oxid-vermittelten Phenolsynthese ausgehend von Arylborverbindungen. Dazu wurden in einem ersten Projekt ein allgemeingültiges Syntheseprotokoll mit kommerziell erhältlichem *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Sauerstoffdonor herausgearbeitet und umfangreiche Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus angestellt. Dabei gelang es höchst unterschiedliche, auch oxidationsempfindliche Substrate unter neutralen Bedingungen in meist guten bis sehr guten Ausbeuten in die entsprechenden Phenole zu überführen. Es konnten über vierzig Verbindungen aus den Arylboronsäuren/ -estern sowie Kalium- Aryltrifluorboraten dargestellt und charakterisiert werden. In den mechanistischen Untersuchungen wurde mittels ¹¹B-NMR-Spektroskopie der Boronsäureester/NMO-At-Komplex **A** nachgewiesen, aus welchem im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Produkte nach oxidativer Umlagerung hervorgehen.

Gegenstand des zweiten Projektes war die Anwendung der gefunden Methode als Eintopf-Phenolsynthese ausgehend von Arylhalogeniden und nicht Halogen-funktionalisierten Aromaten. Die Kombination von Pd-, sowie Ir-katalysierter Borylierung (Ar-Br, Ar-Cl, Ar-H → Ar-BPin) und anschließender Oxidation (Ar-BPin → Ar-OH) konnte auf ein breites Substratspektrum angewandt und eine Vielzahl an Phenolen in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden.

In einem nachfolgenden dritten Projekt wurde die entwickelte Eintopfsynthese schließlich zur „*Late-Stage*“-Diversifizierung von hochfunktionalisierten, meist heterocyclischen Pharmaka eingesetzt und damit die Effizienz und Anwendbarkeit der Methode unter Beweis gestellt. In meist guten Ausbeuten unter hoher Funktionsgruppentoleranz wurden neun Verbindungen, darunter handelsübliche Analgetika, Neuroleptika oder auch Antidepressiva, in ihre jeweiligen Hydroxyanaloga überführt.

Summary

The derivatization of arylboronic compounds has become an extremely useful tool in the late-stage-diversification of small molecule synthetic building blocks to the point of challenging lead structures in the pharmaceutical industry. Due to this and the enormous scientific and economic importance of phenolic structures a mild phenol synthesis has gained huge interest in the field of organic chemistry in the last two decades.

In that context this thesis deals with the development of a new mild and practical *N*-oxide mediated phenol synthesis from arylboronic compounds. A general procedure with commercially available *N*-methylmorpholine *N*-oxide as the oxygen donor has been established followed by detailed mechanistic studies. Under essentially neutral conditions a broad range of substrates containing sensitive functionalities underwent smooth conversion to the corresponding phenols in good to excellent yields. More than forty compounds have been synthesized and fully characterized from arylboronic acids, esters and potassium aryltrifluoroborate salts. Regarding the mechanistic studies a boronic ester/*N*MO-ate-complex **A** has been observed and verified by ¹¹B-NMR experiments, which also indicated the product formation from intermediate **A** through oxidative rearrangement as the rate-determining step.

Subject of the second project was the application of the developed method as a one-pot phenol synthesis starting from aryl halides and non-halide substituted arenes. The combination of Pd- and Ir-catalyzed borylation (Ar-Br, Ar-Cl, Ar-H → Ar-Bpin) and subsequent oxidation by *N*MO (Ar-Bpin → Ar-OH) gave rise to a broad range of phenols in good to excellent yields.

In a final third project the discovered one-pot process was used for late-stage-diversification of highly functionalized mostly heterocyclic pharmaceuticals to prove the methods' efficiency and applicability. This approach provided hydroxy analogues of nine commercially available drugs including analgesics, neuroleptics or antidepressants in good yields with a high level of functional group tolerance.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Phenole – Struktur motive in der Natur & Industrie | 1 |
| 1.1.1 Natürliche Polyphenole | 1 |
| 1.1.2 Natürliche Monophenole | 6 |
| 1.1.3 Synthetische Phenole | 11 |
| 1.1.4 Reaktivität der Phenolfunktion | 16 |
| 1.1.5 Großtechnische Phenolsynthese | 19 |
| 1.1.6 Phenolsynthese im Labormaßstab | 21 |
| 1.2 Arylboronsäuren und Derivate | 26 |
| 1.2.1 Allgemeines und Anwendungen | 26 |
| 1.2.2 Ausgewählte Reaktionen von Arylboronsäuren (C-B-Spaltung) | 28 |
| 1.2.3 Synthese von Arylboronsäuren /-estern | 31 |
| 1.3 N-Oxide | 34 |
| 1.3.1 Allgemeines und Anwendungen | 34 |
| 1.3.2 Ausgewählte Reaktionen mit N-Oxiden | 35 |
| 2. Aufgabenstellung | 38 |
| 3. Ergebnisse und Diskussion | 39 |
| 3.1 N-Oxid-vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäuren/-säureestern | 39 |
| 3.1.1 Hintergrund und mechanistische Hypothese | 39 |
| 3.1.2 Eingangsexperimente und Lösungsmittel-Screening | 39 |
| 3.1.3 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur | 41 |
| 3.1.4 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Reaktanten-Konzentrationen | 45 |
| 3.1.5 NMO-vermittelte Phenolsynthese – Syntheseprotokolle und Anwendungen | 50 |
| 3.2 Mechanistische Untersuchungen | 60 |
| 3.2.1 Hypothese | 60 |
| 3.2.2 ¹ H-NMR-Untersuchungen | 61 |
| 3.2.3 ¹¹ B-NMR-Untersuchungen | 66 |
| 3.2.4 Kontrollexperimente – H ₂ O und NMM Additive | 68 |
| 3.2.5 Kontrollexperimente – Phenol und NMO-/NMM-Mischungen | 69 |
| 3.2.6 NOESY-NMR Experiment und massenspektrometrische Untersuchung | 70 |
| 3.2.7 Kontrollexperimente – Zwischenprodukt B | 71 |
| 3.3 Reaktionskinetische Untersuchungen | 75 |
| 3.3.1 Hintergrund und Theoretische Grundlagen | 75 |
| 3.3.2 Bestimmung der Reaktionsordnung – Integrationsmethode | 78 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.3.3 | Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k und Aktivierungsenergie E_A | 82 |
| 3.3.4 | Substituenteneinfluss | 83 |
| 3.3.5 | Fehlerdiskussion | 85 |
| 3.4 | Alternative Oxidationsreagenzien | 86 |
| 3.4.1 | Einsatz von Trimethylamin- N -oxid, N -Hydroxylamin, N -Hydroxysuccinimid und N -Hydroxybenzotriazolen | 86 |
| 3.4.2 | Synthese monodentater N -Oxide | 89 |
| 3.4.3 | Alternative N -Oxide zur Phenoldarstellung..... | 91 |
| 3.4.4 | Peroxid-vermittelte Phenolsynthese | 94 |
| 3.5 | Eintopf-Phenolsynthese | 96 |
| 3.5.1 | Einleitung | 96 |
| 3.5.2 | Phenolsynthese aus Arylbromiden | 97 |
| 3.5.3 | Phenolsynthese aus Aryliodiden..... | 102 |
| 3.5.4 | Phenolsynthese aus Arylchloriden..... | 104 |
| 3.5.5 | Iridium-katalysierte Borylierung und Hydroxylierung..... | 109 |
| 3.6 | „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka | 112 |
| 3.6.1 | Hintergrund und Substrate..... | 112 |
| 3.6.2 | Substratmodifizierungen..... | 115 |
| 3.6.3 | Eintopf-Phenolsynthese – Pharmaka | 118 |
| 3.6.4 | Untersuchungen zur Dihydroxylierung von Vancomycin..... | 123 |
| 4. | Zusammenfassung und Ausblick | 126 |
| 4.1 | Zusammenfassung | 126 |
| 4.1.1 | NMO-vermittelte Hydroxylierung von Arylborverbindungen | 126 |
| 4.1.2 | Mechanistische und kinetische Untersuchungen | 128 |
| 4.1.3 | Alternative Oxidationsmittel | 129 |
| 4.1.4 | Eintopf-Phenolsynthese ausgehend von Arylhalogeniden und nicht-aktivierten Aromaten | 130 |
| 4.1.5 | „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka | 131 |
| 4.2 | Ausblick..... | 133 |
| 4.2.1 | Kinetische & Mechanistische Untersuchungen | 133 |
| 4.2.2 | Eintopf-Phenolsynthese | 134 |
| 4.2.3 | „Late-Stage“-Derivatisierung | 136 |
| 5. | Experimentalteil | 138 |
| 5.1 | Ressourcen und Gerätschaften..... | 138 |
| 5.2 | Versuchsvorschriften und analytische Daten..... | 141 |
| 5.2.1 | Allgemeine Arbeitsvorschriften | 141 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5.2.2 | Vorschriften und analytische Daten zur NMO-vermittelten Phenolsynthese von Arylboronsäuren (Kap. 3.1.5.1)..... | 146 |
| 5.2.3 | Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung von Arylboronsäureestern (Kap.3.1.5.2)..... | 163 |
| 5.2.4 | Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung von Kalium-Aryltrifluorboraten (Kap. 3.1.5.2)..... | 172 |
| 5.2.5 | Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylboronsäureestern und Kalium-Aryltrifluorboraten (Kap. 3.1.5.3)..... | 173 |
| 5.2.6 | Vorschriften und analytische Daten zur Mikrowellen-gestützten Phenolsynthese (Kap. 3.1.5.4)..... | 183 |
| 5.2.7 | Vorschriften und analytische Daten zu den Mechanistischen-Untersuchungen (Kap. 3.2)..... | 186 |
| 5.2.8 | Vorschriften und analytische Daten zur <i>N</i> -Oxid Synthese..... | 188 |
| 5.2.9 | Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylbromiden (Kap. 3.5.2)..... | 193 |
| 5.2.10 | Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylchloriden (Kap. 3.5.4)..... | 203 |
| 5.2.11 | Vorschriften und analytische Daten zur Ir-katalysierten Phenolsynthese (Kap. 3.5.5)..... | 213 |
| 5.2.12 | Vorschriften und analytische Daten zur „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka (Kap. 3.6)..... | 216 |
| 6. | Anhang | 233 |
| 6.1 | Abkürzungen und Akronyme..... | 233 |
| 6.2 | Gefahrstoffverzeichnis..... | 235 |

1. Einleitung

1.1 Phenole – Struktur motive in der Natur & Industrie

1.1.1 Natürliche Polyphenole

Das Strukturmotiv des Phenols (C_6H_5OH ; PhOH) ist Bestandteil einer unzähligen Fülle von natürlich auftretenden und synthetischen Verbindungen, die ein bemerkenswertes Spektrum biophysikalisch-chemischer Eigenschaften aufweisen. Berühmteste Vertreter sind wohl die pflanzlichen Sekundärmetabolite der Poly- und Monophenole. Eine weitestgehend akzeptierte Definition nach E. Haslam (WBSSH – White, Bate, Smith, Swain, Haslan Definition) klassifiziert natürliche Polyphenole als:¹

- grundsätzlich wasserlösliche Verbindungen
- mit einem Molekulargewicht von 500 – 4000 Da
- mit mehr als 12 phenolischen Hydroxylgruppen und
- 5 – 7 aromatischen Ringen pro 1000 Da
- fähig zur intermolekularen Komplexierung und Fällung von Alkaloiden, Gelatin und anderen Proteinen
- mit strukturellem Charakteristikum der Hexahydroxydibenzoesäure- und Gallussäureester

Quideau *et al.* erweitern diese Definition in ihrem lesenswerten Artikel über pflanzliche Polyphenole grundsätzlich um Verbindungen, die biosynthetisch ausnahmslos aus dem Shikimisäure/Phenylpropan- und/oder Polyketidweg hervorgehen. Sie müssen mehr als einen Phenolring und dürfen keine Stickstofffunktionalität aufweisen.²

Nach den genannten Klassifizierungen fallen darunter damit allgemein die als Tannine (Gerbstoffe) bezeichneten Procyanidine (**Abb. 1, 1**), Prodelphinidine und Profisetinide (kondensierte Tannine), die Gallo- und Ellagtannine (**Abb. 1, 2**) (hydrolysierbare Tannine), sowie die Phlorotannine.

¹ E. Haslam, Y. Cai, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41 – 66.

² S. Quideau, D. Deffieux, C. C.-Casassus, L. Pouységu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586 – 621.

Große strukturelle Ähnlichkeiten, aber keinen Beleg für die Verwendung zur Gerbung von Tierhäuten zu Leder, besitzen die unter den Theatanninen zusammengefassten Theaflavine (**Abb. 1, 3**) und Thearubigine.² Sie alle kommen als Pflanzenstoffe gegen Fressfeinde oder auch UV-Strahlung in einer ganzen Reihe von Hölzern, Rinden, Fruchthüllen und Früchten selbst vor und sind in nahezu allen pflanzlichen Lebensmitteln und Getränken enthalten.³

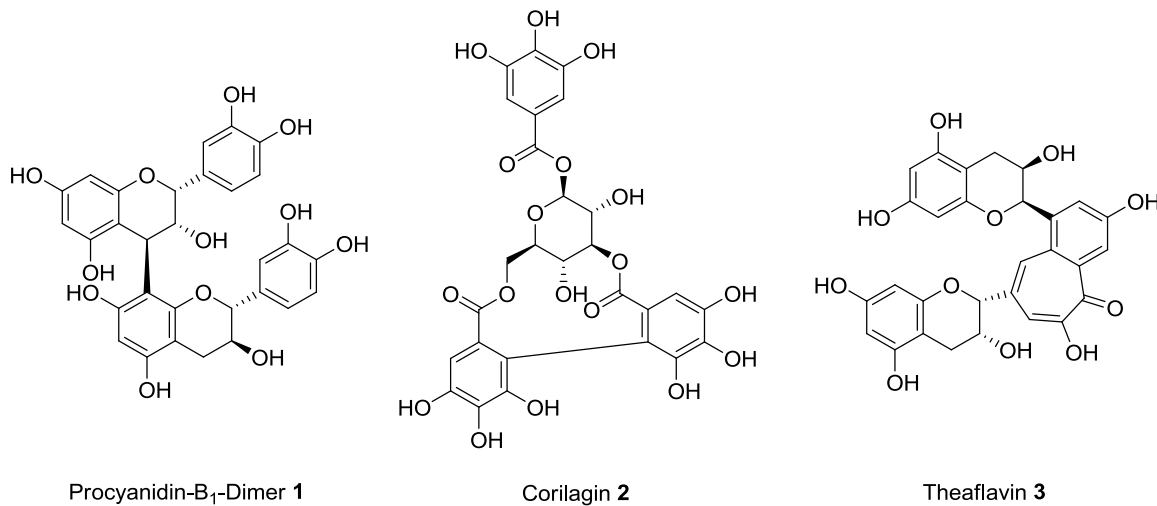


Abbildung 1: Kondensiertes Tannin Procyanidin-B₁-Dimer **1**, Ellagtannin Corilagin **2** und Theatannin Theaflavin **3**.

Das kondensierte Tannin Procyanidin-B₁ findet sich beispielsweise in roten Trauben oder auch im Pfirsich, während das Ellagtannin Corilagin **2** in *Punica Granatum* (Granatapfel) nachgewiesen werden konnte.⁴

Ihre biologischen Effekte auf den menschlichen Organismus wurden weitreichend *in vitro* und am Tiermodell untersucht. So fungieren sie als Antioxidantien bzw. Radikalfänger, zeigen antimikrobielle und antivirale Wirkung sowie antimutagene Aktivität. Die Beeinflussung von Verdauungs- und Absorptionsprozessen von Nährstoffen und ein herabgesetztes Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden nachgewiesen.^{3b}

³ a.) D. Ferreira, D. Slade, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 517 – 541, b.) J. Serrano, R. Puupponen-Pimia, A. Dauer, A.-M. Aura, F. Saura-Calixto, *Mol. Nutr. Food Res.* **2009**, *53*, 310 – 329.

⁴ a.) N. S.-C. d. Gaulejac, M. Augustin, N. Vitas, Y. Glories, *Journal of Wine Research* **1997**, *8*, 159 – 167, b.) R. Infante, L. Contador, P. Rubio, D. Aros, A. P.-Neira, *Chil. J. Agric. Res.* **2011**, *3*, 445 – 451, c.) T. Tanaka, G.-I. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2075 – 2078.

Strukturell eng mit den Tanninen verknüpft ist eine andere äußerst vielfältige Gruppe der Polyphenole, die pflanzlichen Pigmente der Flavonoide ($C_6-C_3-C_6$ -Gerüst). Eingeteilt in zahlreiche Untergruppen, zählen zu ihnen die Flavone, Flavanone, Isoflavone, Flavanole, Anthocyane, Chalkone, Aurone und schließlich die Xanthone.²

Bekanntere Beispiele sind der rote Traubenfarbstoff Oenin, das in diversen Pflanzengattungen auftretende, gelbe Pigment Quercetin, das in Kakaobohnen und vielen Früchten enthaltene Antioxidans Catechin und Epicatechin oder auch das aus der Mariendistel gewonnene Silybin (**Abb. 2**).^{2,5}

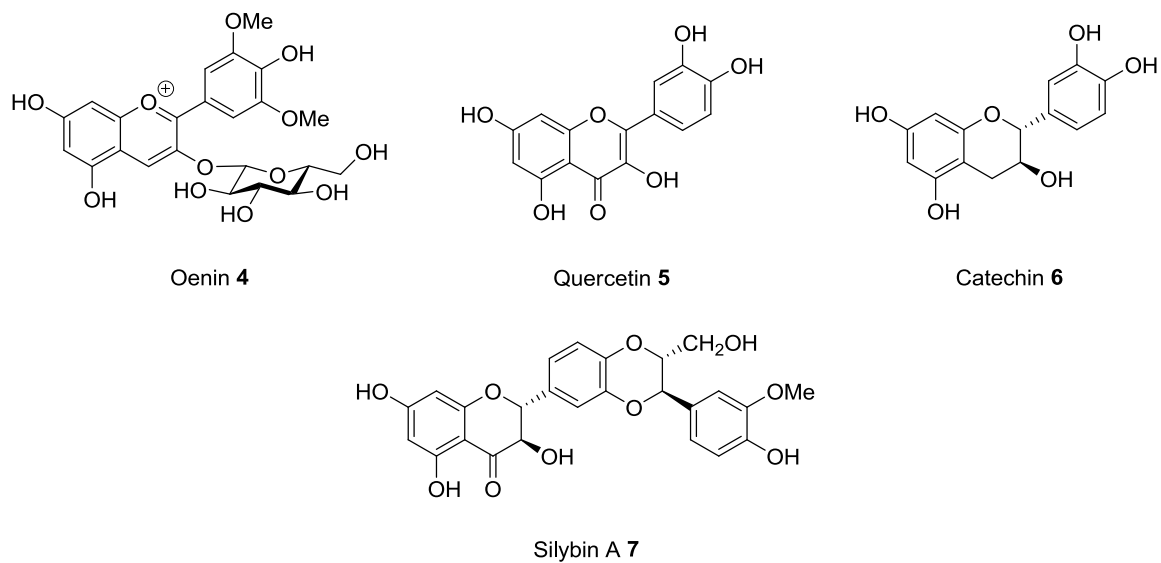


Abbildung 2: Anthocyanin Oenin **4**, Flavonol Quercetin **5**, Flavanol Catechin **6**, Flavonolignan Silybin A **7**.

In ihrer strukturellen Vielfalt, über 8000 identifizierte Verbindungen sind bekannt, liegt auch ein enormes biologisches Potential. Ähnlich den Tanninen reichen ihre biologischen Eigenschaften von antioxidativer, entzündungshemmender und antiproliferativer Aktivität bis hin zu Herz- und Blutgefäßerkrankungen vorbeugender Wirkung.^{5c,6}

⁵ a.) I. C. W. Arts, B. v.d. Putte, P. C. H. Hollman, *J. Agric. Food. Chem.* **2000**, *48*, 1746 – 1757, b.) P. R. Arabbi, M. I. Genovese, F. M. Lajolo, *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 1124 – 1131, c.) P. R. D.-Searles, Y. Nakanishi, N.-C. Kim, T. N. Graf, N. H. Oberlies, M. C. Wani, M. E. Wall, R. Agarwal, D. J. Kroll, *Cancer Res.* **2005**, *65*, 4448 – 4457.

⁶ L. H. Yao, Y. M. Jiang, J. Shi, F. A. Tomás-Barberán, N. Datta, R. Sunganusong, S. S. Chen, *Plant Food Hum. Nutr.* **2004**, *59*, 113 – 122.

Weit verbreitet und ebenfalls zu den Polyphenolen zählen die Derivate der Benzoe- (C_6-C_1) und Hydroxyzimtsäuren (C_6-C_3). Ihr Strukturmotiv tritt speziell bei den Kaffee-, Gallo- und Ellagtannine auf, wobei auch hier die Überschneidung der einzelnen Polyphenolklassen deutlich wird. Sie unterscheiden sich vor allem in der Zahl ihrer aromatischen Hydroxy- und Methoxyeinheiten (*p*-Cumarsäure, Ferulasäure, Sinapinsäure, Kaffeesäure, Gallussäure), und in vielen Fällen finden sich darunter auch zuckerverknüpfte Strukturen.^{2,7}

Die in Kaffeebohnen nachgewiesene 3,5-Di-*O*-Kaffeeoylchinasäure, in Himbeeren, Granatäpfeln und als Grundmotiv höherer Strukturen auftretende Ellagsäure (s. Ellagtannine) oder auch der gelb-orange Pflanzenfarbstoff Curcumin aus der Gelbwurzel (*Curcuma longa*) (**Abb. 3**, Verbindungen **8**, **9**, **11**) sind nur einige Beispiele dafür.⁸

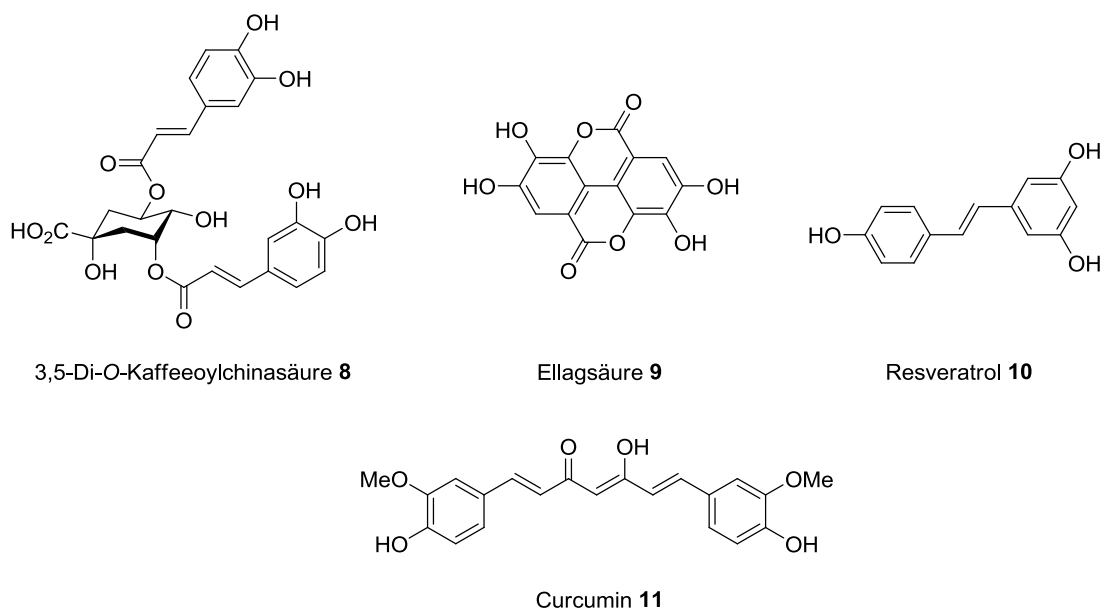


Abbildung 3: Kaffeetannin **8**, Ellagsäure **9** (Grundmotiv der Ellagtannine), Polyhydroxystilben Resveratrol **10**, Ferulasäurederivat Curcumin **11**.

Während die Hydroxyzimtsäurederivate **8** und **9** auf Grund ihres C_6-C_3 -Kohlenstoffgrundgerütes auch zu den Phenylpropanoiden gezählt werden dürfen, gehören das vor allem

⁷ a.) C. Andary, R. Wylde, C. Laffite, G. Privat, F. Winternitz, *Phytochemistry* **1982**, *21*, 1123 – 1127, b.) C. Hartisch, H. Kolodziej, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 191 – 198.

⁸ a.) K. Iwai, N. Kishimoto, Y. Kakino, K. Mochida, T. Fujita, *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 4893 – 4898, b.) W. Mullen, J. McGinn, M. E. J. Lean, M. R. MacLean, P. Gardner, G. G. Duthie, T. Yokota, A. Crozier, *J. Agric. Food. Chem.* **2002**, *50*, 5191 – 5196, c.) G. Ciamician, P. Silber, *Ber. d. Dt. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 192 – 195.

in Weiß- und Rotweinen vorhandene *trans*-Resveratrol **10** und seine Derivate mit einem C₆-C₂-C₆-Motiv zu den Polyhydroxystilbenen.⁹

Dabei kommt besonders dem Resveratrol eine spezielle Bedeutung zu. Kaum einer anderen einzelnen Verbindung werden so viele gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben wie dieser. Darunter fallen Kalorienrestriktion, durchblutungsfördernde, entzündungshemmende und antivirale Aktivität sowie schmerzmildernde, antioxidative und anticancerogene Wirkung.^{9,10}

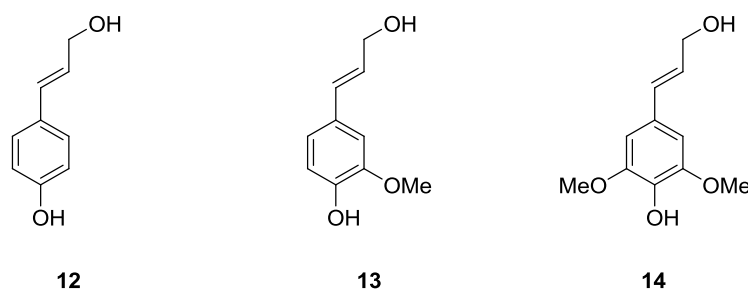


Abbildung 4: Monomere Lignineinheiten *p*-Cumarylalkohol **12**, Coniferylalkohol **13** und Sinapylalkohol **14**.

Zur Gruppe der Phenylpropanoide zählen weiterhin die Hydroxylignan-/ und Hydroxyneolignan-Dimere (C₆-C₂)₂ sowie die Lignine (C₆-C₃)_n. Letztere, polyphenolische Makromoleküle bzw. Biopolymere, sind für die Lignifizierung von Pflanzenzellen und damit für die Festigkeit pflanzlichen Gewebes von fundamentaler Bedeutung. Die Hauptkomponenten dieser äußerst verzweigten Strukturen sind die monomeren Lignole *p*-Cumaryl-, Coniferyl- und Sinapylalkohol (**Abb. 4**). Die biosynthetisch aus einem radikalischen Prozess hervorgehenden Lignine binden näherungsweise 30% des organischen Kohlenstoffs der Biosphäre in sich und gehören neben Cellulose und Chitin zu den meistvorkommenden Biopolymeren auf der Erde.^{2,11}

⁹ a.) J. A. Baur, D. A. Sinclair, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 493 – 506, b.) S. Quideau, D. Deffieux, L. Pouységu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6824 – 6826.

¹⁰ a.) R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7101 – 7107, b.) M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, K. V. Slowing, C. F. Thomas, C. W. W. Beecher, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, A. D. Kinghorn, R. G. Mehta, R. C. Moon, J. M. Pezzuto, *Science* **1997**, *275*, 218 – 220.

¹¹ a.) K. Marjamaa, E. M. Kukkola, K. V. Fagerstedt, *J. Exp. Bot.* **2009**, *60*, 367 – 376, b.) W. Boerjan, J. Ralph, M. Baucher, *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2003**, *54*, 519 – 546.

1.1.2 Natürliche Monophenole

Der Anabolismus nahezu aller oben genannten Polyphenole geht auf ihre monomeren Vorläufer zurück. Diese pflanzlichen Mono-, Di- und Trihydroxyphenyl-Verbindungen, die Monophenolstrukturen, besitzen zwar häufig mehrere Hydroxyfunktionen, weisen aber ausnahmslos nur eine Phenoleinheit auf, womit sie von der Polyphenoldefinition nach Haslam und Quideau *et al.* ausgeschlossen sind.^{1,2}

Ihr Auftreten als Grundmotiv aller polyphenolischen Naturstoffklassen ist mannigfaltig, und die bedeutendsten Vertreter sind Resorcin, Catechol bzw. Brenzkatechin, Phloroglucin und Pyrogallol sowie die Benzoesäuren Gallussäure und Salicylsäure (**Abb. 5, 15 – 20**).

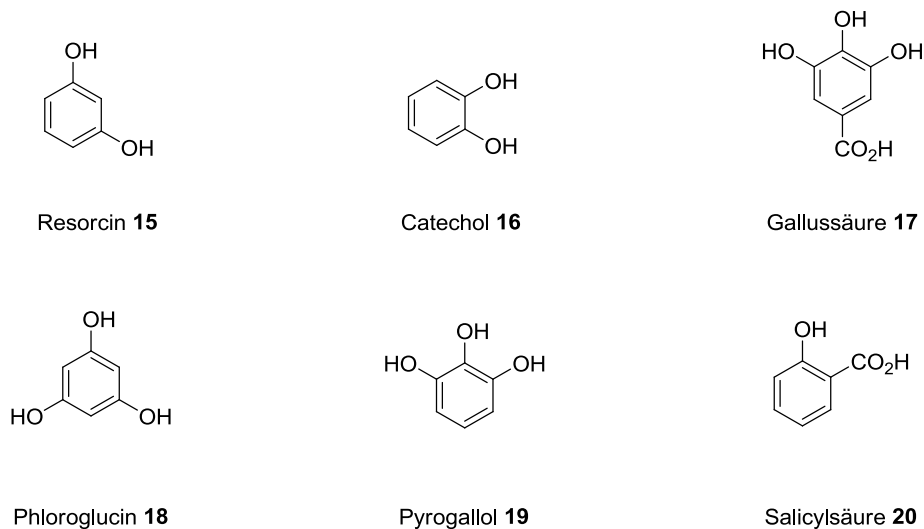


Abbildung 5: Beispiele für pflanzliche „Monophenole“.

Während Phloroglucin und Pyrogallol in freier Form praktisch nicht vorkommen, sind Resorcin und Catechol unter anderen phenolischen Komponenten Bestandteil von pflanzlichen Ölen, wie z.B. dem des Arganbaumes.¹²

Die Öle und Harze sowie die ligninreichen Anteile von Pflanzen stellen grundsätzlich eine der größten regenerativen Quellen natürlicher Phenole (Poly-, wie auch Monophenole) dar. Von besonderem Interesse sind hier das Palmöl, die Öle des Kaschubaumes (*Anacardium occidentale*) oder der Kokospalme (*Cocos nucifera*).¹³

¹² Z. Charrouf, D. Guillaume, *Am. J. Food Technol.* **2007**, 2, 679 – 683,

¹³ B. Lochab, S. Shukla, I. K. Varma, *RSC Adv.* **2014**, 4, 21712 – 21752.

In ihnen findet man pflanzliche Phenollipide wie die Anacardinsäuren und Cardanole (**Abb. 6, 21, 22**).¹⁴ Rotes Palmöl und eine ganze Reihe von Obst- und Gemüsesorten hingegen weisen einen großen Vitamin E- bzw. Tocotrienol-Anteil auf (**Abb. 6, 23**).¹⁵ Aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften als Radikalfänger werden sie in großen Mengen als Lebensmittelzusatzstoffe (*E 306 – E 309*) in der Lebensmittelchemie eingesetzt.¹⁶

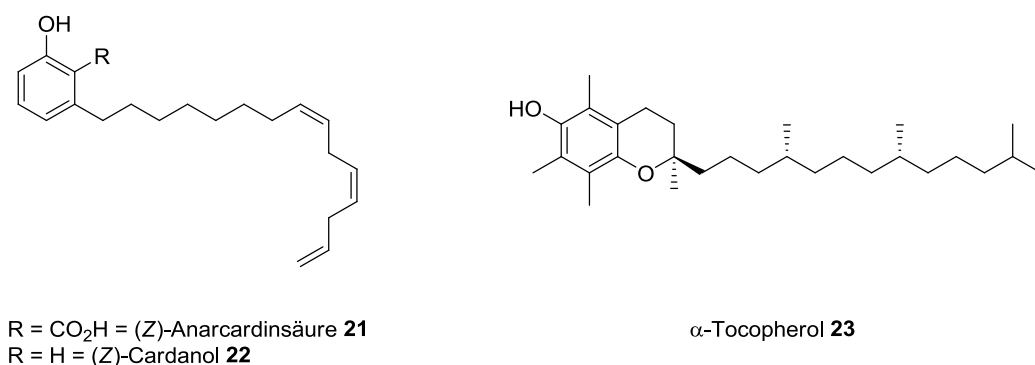


Abbildung 6: Kaschu-Schalen- und Palmöl Inhaltsstoffe.

Daneben kennt die Natur viele weitere monoterpene natürliche Phenole wie die Cannabinoide (**Abb. 7**) oder Aromastoffe wie Carvacrol und Thymol (**Abb. 8**). Das in der Hanfpflanze auftretende, psychoaktive Cannabinoid THC weist neben seiner berauschenden Wirkung auch ein vielseitiges therapeutisches Potential als Analgetikum, Antiemetikum oder Anti-Spastik-Medikament auf.¹⁷

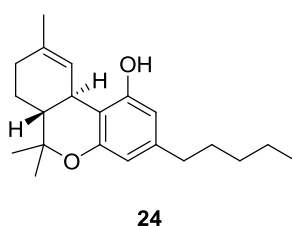


Abbildung 7: Cannabinoid Tetrahydrocannabinol (THC) **24**.

¹⁴ E. Calo, A. Maffezzoli, G. Mele, F. Martina, S. E. Mazzetto, A. Tarzia, C. Stifani, *Green Chem.* **2007**, *9*, 754 – 759.

¹⁵ a.) J. Chun, J. Lee, L. Ye, J. Exler, R. R. Eitenmiller, *J. Food Comp. Anal.* **2006**, *19*, 196 – 204, b.) B. Nagrendran, U. R. Unnithan, Y. M. Choo, K. Sundram, *Food Nutr. Bull.* **2000**, *21*, 189 – 194.

¹⁶ A. Domke, R. Großklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter, E. Schmidt, A. Weißenborn, B. Wörner, R. Ziegenhagen, *Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte Teil 1*, BfR Wissenschaft, Berlin, **2004**.

¹⁷ a.) C. H. Ashton, *Brit. J. Psychiat.* **2001**, *178*, 101 – 106, b.) L. Leung, *JABFM* **2011**, *24*, 452 – 462.

Im Gegensatz dazu sind Carvacrol und Thymol als Bestandteil des Thymian, Oregano oder des Bohnenkrauts Duft- und Aromastoffe, die maßgeblich zu den charakteristischen Gerüchen der jeweiligen Gattung beitragen.¹⁸

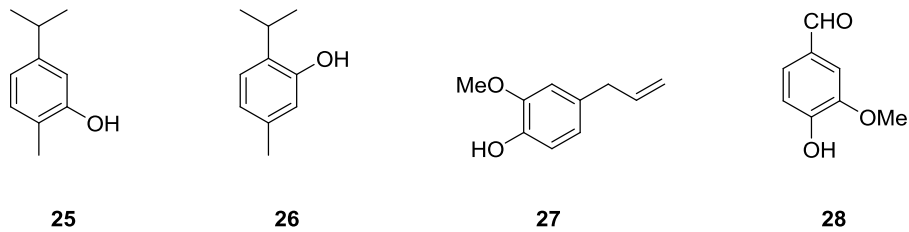


Abbildung 8: Natürliche, monophenolische Aromastoffe: Carvacrol **25**, Thymol **26**, Eugenol **27** und Vanillin **28**.

Hauptaromastoff und Bestandteil der ätherischen Öle von Gewürznelken, Piment, dem Westindischen Lorbeer und auch Zimt ist hingegen das Phenylpropanoid Eugenol (**Abb. 8, 27**).¹⁹ Und 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, besser bekannt als Vanillin **28**, ist wiederum für den spezifischen Geruch und Geschmack der Gewürzvanille verantwortlich und mit einer Weltjahresproduktion von 12.000 t (synthetisch) von großer industrieller Bedeutung.²⁰ Die luft- und lichtsensitive Verbindung geht aus dem β -D-Glucosid Vanillosid hervor und weist ein vielseitiges bioaktives Spektrum auf.²⁰

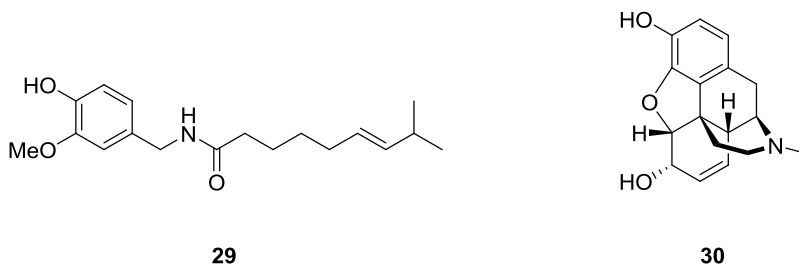


Abbildung 9: Phenolalkaloide Capsaicin **29** und Morphin **30**.

¹⁸ a.) S. Echeverrigaray, G. Agostini, L. A.-Serfini, N. Paroul, G. F. Pauletti, A. C. Atti dos Santos, *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, *49*, 4220 – 4223, b.) P. L. Teissedre, A. L. Waterhouse, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3801 – 3805.

¹⁹ a.) M. N. I. Bhuiyan, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2012**, *6*, 1260 – 1263, b.) J. Abaul, P. Bourgeois, J. M. Bessiere, *Flav. Fragr. J.* **1995**, *10*, 319 – 321, c.) S.-M. Seo, J. Kim, S.-G. Lee, C.-H. Shin, S.-C. Shin, I.-K. Park, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 6596 – 6602, d.) G. R. Mallavarapu, S. Ramesh, R. S. Chandrasekhara, *Flav. Fragr. J.* **1995**, *10*, 239 – 242.

²⁰ A. K. Sinha, U. K. Sharma, N. Sharma, *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2008**, *59*, 299 – 326.

Auch die Gruppe der Alkaloide beherbergt eine Reihe pflanzlicher Monophenole. Zu deren bekanntesten Vertretern gehören die den Schärferreiz verursachenden Fettsäureamide der Capsaicinoide (**Abb. 9, 29**) und einige Verbindungen aus der Gruppe der Opiate. Berühmtestes Beispiel Letzterer stellt wohl das Morphin **30** als Rausch- und Heilmittel gleichermaßen dar. Während die Capsaicinoide in Nachtschattengewächsen wie der Paprika vorkommen, entstammen die Opiate dem Schlafmohn.²¹

Besonders für den tierischen Organismus unentbehrlich sind die natürlichen Neurotransmitter Serotonin, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin. Ersteres geht biosynthetisch aus der Aminosäure L-Tryptophan hervor, die Catecholamine aus L-Tyrosin (**Abb. 10**).²² Ergänzend zu Adrenalin und Noradrenalin, die auch hormonelle Aktivität aufweisen, stellt das Sexualhormon Estradiol **35** einen Vertreter aus der Gruppe der phenolischen Steroide dar.²³

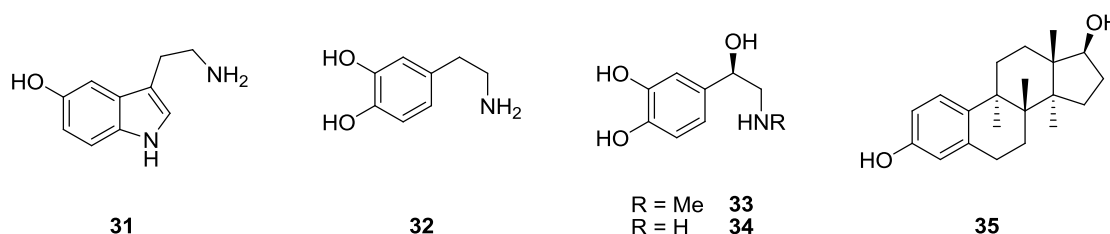


Abbildung 10: Neurotransmitter Serotonin **31**, Dopamin **32**, Adrenalin und Noradrenalin **33, 34**, Sexualhormon Estradiol **35**.

Neben ihrer elementaren biochemischen und neurobiologischen Bedeutung als Botenstoffe im Zentralnervensystem, als Stress- und Sexualhormone oder Herz-Kreislauf-System-Regulatoren, finden sie mit Ausnahme des Serotonins auch Anwendung als Arzneistoffe in der Notfallmedizin oder Krebstherapie.^{22,24}

Wie strukturell und biologisch vielseitig das Vorkommen von Phenolen in der Natur ist, zeigen abschließend die Stoffwechselprodukte von Pilzen und Bakterien. Bei diesen allgemein hin als Antibiotika bezeichneten Verbindungen tritt das Phenolmotiv unter anderem

²¹ a.) F. Korel, N. Bağdatlıoğlu, M. Ö. Balaban, Y. Hişil, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 3257 – 3261, b.) R. B. Herbert, H. Venter, S. Pos, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 317 – 322.

²² a.) M. Odjakova, C. Hadjiivanova, *Bulg. J. Plant Physiol.* **1997**, *23*, 94 – 102, b.) M. Berger, J. A. Gray, B. L. Roth, *Annu. Rev. Med.* **2009**, *60*, 355 – 366, c.) J.-M. Beaulieu, R. R. Gainetdinov, *Pharmacol. Rev.* **2011**, *63*, 182 – 217, d.) R. W. Fuller, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1982**, *22*, 31 – 55.

²³ C. J. Gruber, W. Tschugguel, C. Schneeberger, J. C. Huber, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 340 – 352.

²⁴ a.) D. De Backer, P. Biston, J. Devriendt, C. Madl, D. Chochrad, C. Aldecoa, A. Brasseur, P. Defrance, P. Gottignies, J.-L. Vincent, *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 779 – 789, b.) J. Soar, J. P. Nolan, *Resuscitation* **2011**, *82*, 1115 – 1116, c.) J. L. Ockrim, E.-N. Lalani, A. K. Kakkar, P. D. Abel, *J. Urol.* **2005**, *174*, 527 – 533.

bei den Polypeptid- und Tetracyclin-Vertretern auf. Vancomycin und Chlortetracyclin sind hierfür bekannte Beispiele und bereits seit den 1940er/1950er Jahren bekannt (**Abb. 11**).²⁵

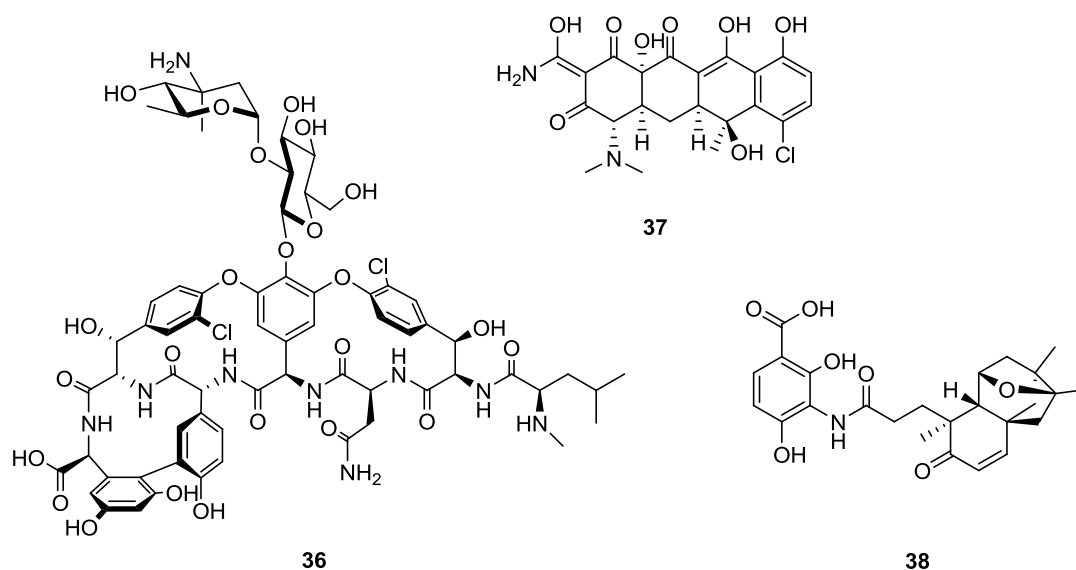


Abbildung 11: Natürliche Antibiotika: Vancomycin **36**, Chlortetracyclin **37**, Platensimycin **38**.

Dabei wurde Vancomycin erst spät gegen multiresistente Keime eingesetzt und als sogenanntes Reserveantibiotikum lange zurückgehalten.^{25a} Mit dem Nachweis von Vancomycin-resistenten Stämmen des *Staphylococcus aureus* im Jahr 2002 ging dieser Status jedoch verloren, und nur wenige potente Verbindungen konnten diesen bis zur Entdeckung des Platensimycin und seiner Derivate im Jahr 2006 behaupten.²⁶ Die bis dato unbekannt Antibiotikaklasse verfügt über eine umfangreiche antibakterielle Aktivität, unter anderem auch gegen Vancomycin-resistente *S. aureus*.²⁷

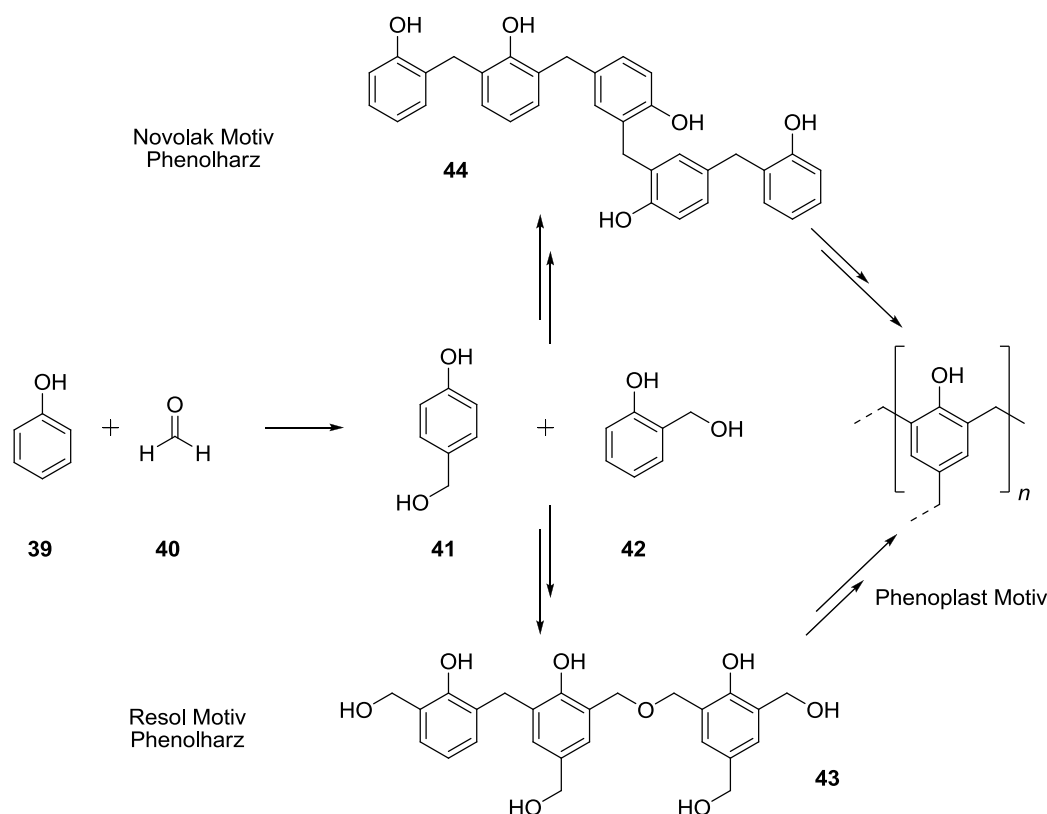
²⁵ a.) D. P. Levine, *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, 5 – 12, b.) B. M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51*, 177 – 181.

²⁶ M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010 – 2023.

²⁷ a.) J. Wang, S. M. Soisson, K. Young, W. Shoop, S. Kodali, A. Galgoci, R. Painter, G. Parthasarathy, Y. S. Tang, R. Cummings, S. Ha, K. Dorso, M. Motyl, H. Jayasuriya, J.G. Ondeyka, K. Herath, C. W. Zhang *et al.*, *Nature* **2006**, *441*, 358 – 361, b.) S. B. Singh, H. Jayasuriya, J.G. Ondeyka, K. Herath, C. W. Zhang, D. L. Zink, N. N. Tsou, R. G. Ball, A. Basilio, O. Genilloud, M. T. Diez, F. Vicente, F. Pelaez, K. Young, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11916 – 11920.

1.1.3 Synthetische Phenole

Phenol, der namensgebende und einfachste Vertreter der Phenole, kommt in der Natur als Stoffwechselprodukt in geringen Mengen im menschlichen Urin, in tierischen Abfallprodukten und im Steinkohleteer vor, aus welchem es erstmals im Jahr 1843 von Friedlieb Ferdinand Runge unter dem Namen Carbolsäure extrahiert wurde.²⁸ Aufgrund des enormen Bedarfs als Vorläuferverbindung für diverse industrielle Produkte liefern großtechnische Syntheseprozesse 7 Mio. t der Verbindung pro Jahr. Hauptproduzenten sind die USA und Westeuropa. Zweidrittel der Produktion werden zur Herstellung von Phenolharzen und Phenoplasten verwendet, die als Polykondensationsprodukte des Phenols vorzugsweise mit Formaldehyd durch elektrophile Substitution in *ortho*- und/oder *para*-Position gebildet werden.²⁹



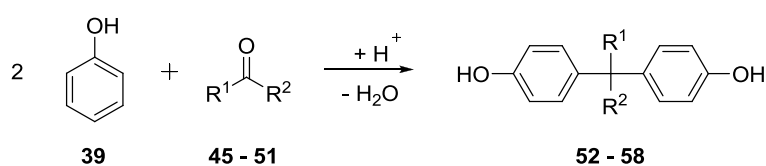
Schema 1: Phenolharze **43** und **44**, Polykondensationsprodukte von Phenol mit Formaldehyd als Vorläufer von Phenoplasten.

²⁸ a.) L. Braier, A. Levy, K. Dror, A. Pardo, *Am. J. Ind. Med.* **1981**, 2, 119 – 123, b.) R. M. Bruce, J. Santodonato, M. W. Neal, *Toxicol. Ind. Health* **1987**, 3, 535 – 568, c.) W. Jordan, H. v. Barneveld, O. Gerlich, M. K.-Boymann, J. Ullrich, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry – Phenol*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

²⁹ K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie, Bedeutende Vor- und Zwischenprodukte*, VCH, Weinheim, **2011**.

Je nach Phenol/Formaldehyd-Verhältnis und basischem oder saurem Milieu bilden sich verschiedene Phenolharze (Resole (selbsthärtend) oder Novolake (nicht selbsthärtend)), aus denen nach Aushärtung eng verknüpfte Polymere, die Phenoplaste hervorgehen (**Schema 1**).³⁰ Werden neben Phenol andere Phenolderivate oder natürliche Phenolharze eingesetzt, erhält man modifizierte Harze, die Ester- und Carboxylgruppen oder auch Doppelbindungen beinhalten. Auf diese Weise können wasser-, alkohol- oder öllösliche Harze mit sehr unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften generiert werden. Typische Phenolvariationen sind Kresole, Xylole und *p*-Alkylphenole, z.B. *t*-Bu, *i*-Octyl, Nonyl, *i*-Pentyl oder das aus dem Kaschuöl gewonnene Cardanol (s.o.). Die verschiedenartig kompositionierten Harze und Plaste werden hauptsächlich zur Herstellung von Lacken, Leimen, Verbundwerkstoffe, Pressmassen (elektronische Bauteile, Isolierstoffe, Hitzeschutzschilde), Schleifmitteln und Schaumstoffen genutzt.^{30,31}

Tabelle 1: Darstellung verschiedenartiger Bisphenole

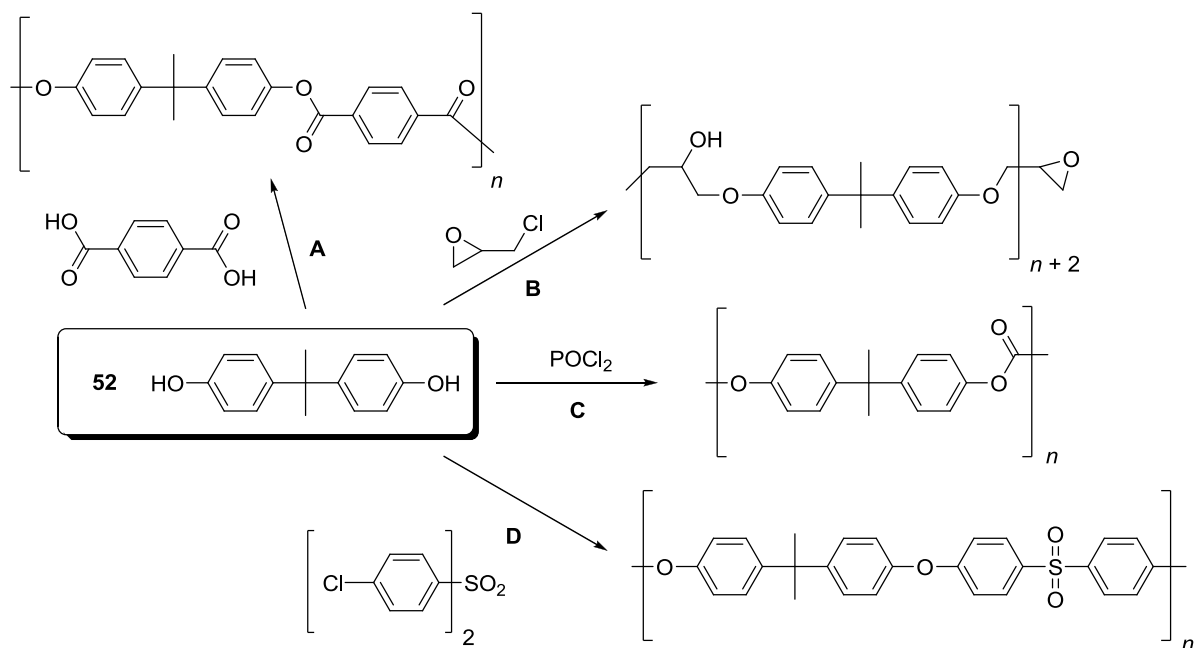


| Nr. | R ¹ | R ² | Elektrophil | Produkt |
|-----|-------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| 1 | CH ₃ | CH ₃ | Aceton | 45 Bisphenol-A (BPA) 52 |
| 2 | CF ₃ | CF ₃ | Hexafluoraceton | 46 Bisphenol-AF 53 |
| 3 | Ph | CH ₃ | Acetophenon | 47 Bisphenol-B 54 |
| 4 | Ph | Ph | Benzophenon | 48 Bisphenol-BP 55 |
| 5 | CH ₃ | H | Acetaldehyd | 49 Bisphenol-E 56 |
| 6 | -(C ₁₂ H ₈)- | | Fluorenol | 50 Bisphenol-FL 57 |
| 7 | -(C ₅ H ₁₀)- | | Cyclohexanon | 51 Bisphenol-Z 58 |

³⁰ a.) W. Hesse, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry – Phenolic Resins*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, b.) M. Brahm, *Polymerchemie kompakt*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **2009**.

³¹ E. S. Wilks, *Industrial Polymers Handbook – Products, Processes, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

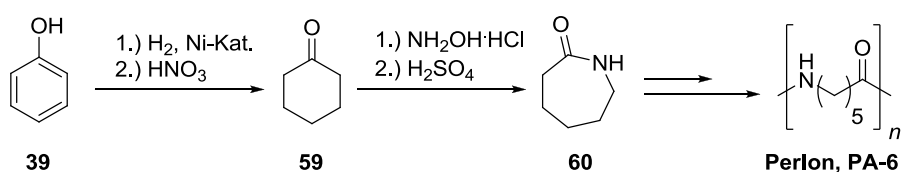
Der zweitgrößte Anteil der Phenolproduktion geht in die Synthese der sogenannten Bisphenole.²⁹ Auch hier kann in der Wahl des Phenols und des Elektrophils variiert und somit höchst unterschiedliche Bisphenole erzeugt werden (**Tab. 1**). Bisphenol-A **52** macht davon den größten Anteil aus, welches zusammen mit Epichlorhydrin den Basisstoff für Bisphenyl-A-glycidylether darstellt, die wiederum das Ausgangsmaterial für härtbare Epoxidharze bilden (**Schema 2, B**). Durch Umsetzung von Bisphenol-A mit Phosgen oder Diphenylcarbonat werden Polycarbonate **C**, mit Dichlordiphenylsulfon Polysulfone **D** und mit Phthalsäuren Polyarylate **A** erzeugt.^{29,31}



Schema 2: Folgereaktionen von Bisphenol-A zu Polymeren.

Vielseitige Modifikationen je nach Wahl des Bisphenols sind möglich. Große Anwendung finden Bisphenol-A Epoxidharze z.B. im Schiffs-, Brücken- und Rohrleitungsbau als Beschichtungen bzw. Lacke, die vor Korrosion schützen, während Polycarbonate (PC) auf Grund guter Wärmeformbeständigkeit, elektrischer Isolierfähigkeit und hoher Transparenz für optische Speichermedien (CD, DVD, BD und andere), Fenster und Isolierfolien eingesetzt werden. Poly(ether)sulfone (PES/PSU) finden Verwendung in der Herstellung von Tageslichtfolie, mikrowellenfesten Behältern oder auch Leiterplatten.^{30b,31}

Die dritthäufigste, wenn auch rückläufige Verwendung des Phenols liegt in der Herstellung von ϵ -Caprolactam **60**, welches aus der Hydrierung von Phenol zu Cyclohexanon **59** und anschließender Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid und säurekatalysierter Beckmann-Umlagerung hervorgeht (**Schema 3**). ϵ -Caprolactam ist Ausgangsmaterial zur Herstellung des linearen Polyamid 6 (Perlon), einer häufig verwendeten Kunststofffaser.²⁹



Schema 3: Darstellung von ϵ -Caprolactam **60** und Polyamid Perlon.

Industriell von großer Bedeutung sind weiterhin die bereits erwähnten Kresole, Xylole und höheren Alkylphenole. Letztere werden durch Phenolalkylierung in der Flüssigphase gebildet und als Bohrer-Additive, Antioxidantien oder als Zusatzstoffe in der Gummi- und Plastikverarbeitung eingesetzt. Werden langkettige Olefine zur Phenolalkylierung verwendet und die Produkte an der OH-Gruppe mit Ethylenoxid verethert, erhält man Netzmittel, Emulgatoren oder Detergentien.²⁹

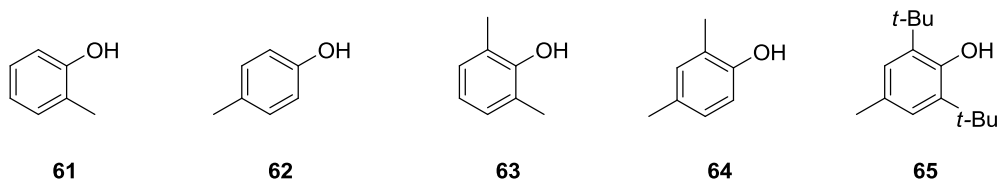


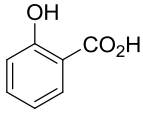
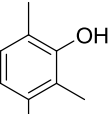
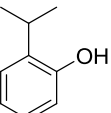
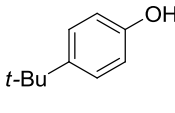
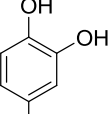
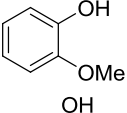
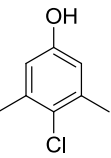
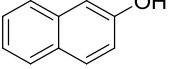
Abbildung 12: *o*-/*p*-Kresol **61** & **62**, 2,6- und 2,4-Xylol **63** & **64** und 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (BHT) **65**.

Die Kresole und Xylole lassen sich in der Gasphase durch Methylierung des Phenols mit Methanol erhalten. Dabei ist *o*-Kresol ein bedeutender Ausgangsstoff zur Produktion von Herbiziden und Insektiziden und *p*-Kresol Vorläufer des 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenols (BHT), eines wichtigen Alterungsschutzmittels/Antioxidans für Kunststoffe, Schmieröle und Nahrungsmittel (*E 321*) (**Abb. 12**).^{29,30b}

Die Liste der industriell wertvollen Phenole ist lang, weshalb nachfolgend auszugsweise noch einige relevante Klassen mit Beispiel aufgeführt sind (**Tabelle 2**). Jeder Klasse gehören diverse Verbindungen mit unterschiedlichen Verwendungszwecken an. So dienen viele dieser

synthetisch erzeugten Produkte auch als wichtige Basisverbindungen in der organischen Synthesechemie.

Tabelle 2: Phenolklassen mit Beispielverbindung und Anwendungsbereich³²

| Nr. | Klasse | Beispiel | Name | Anwendungen |
|-----|------------------------|---|--|--|
| 1 | Hydroxybenzoesäuren |  | 2-Hydroxybenzoesäure (Salicylsäure) | Ausgangsverbindung in der Acetylsalicylsäure- (Aspirin) und Cumarin-Synthese |
| 2 | Polymethylphenole |  | 2,3,6-Trimethylphenol | Ausgangsverbindung in der Vitamin-E Synthese |
| 3 | Isopropylphenole |  | 2-Isopropyl-5-methylphenol (Thymol) | Ausgangsverbindung zur 1-Menthol Synthese |
| 4 | tert-Butylphenole |  | 4-tert-Butylphenol | Ausgangsverbindung für Phenolharze (s.o.) u. Calixarene; Antioxidans |
| 2 | Di-, Trihydroxyphenole |  | 1,2,4-Trihydroxybenzol | Stabilisator, Antioxidans, Polymerisations-inhibitor |
| 3 | Phenoether |  | 2-Methoxyphenol (Guajacol) | Ausgangsverbindung in der Vanillin Synthese; Aromastoff |
| 4 | Halogenphenole |  | 4-Chloro-3,5-dimethylphenol (Chlorxylenol; PCMX) | Desinfektions-, Konservierungsmittel, Antiseptikum |
| 5 | Naphthole |  | 2-Naphthol | Ausgangsverbindung für Azofarbstoffe; Konservierungsmittel |

Der aus Phenol großtechnisch dargestellten Salicylsäure (**Tab. 2, 20**) kommt dabei als Vorläuferverbindung von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) eine besondere Bedeutung zu. Von der WHO als unentbehrliches Arzneimittel klassifiziert, wurden 100 Jahre nach

³² J. H. P. Tyman, *Synthetic and Natural Phenols – Studies in Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 1996.

Markteinführung durch die Bayer AG ca. 40.000 t/a ASS bzw. 3.5 Mrd./a Aspirin-Tabletten produziert (Stand 1999).³³

Zusammengefasst bilden die natürlichen sowie die synthetischen Phenole und Derivate eine strukturell äußerst vielseitige und komplexe Verbindungsklasse mit höchst unterschiedlichen, physikalisch-chemischen und biophysikalischen Eigenschaften. Das daraus resultierende Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten ist enorm und nach wie vor von großem wissenschaftlichem Interesse.

1.1.4 Reaktivität der Phenolfunktion

Eine Erklärung für das häufige Auftreten als Sekundärmetabolite in der Natur und die breite Nutzung des Phenolmotivs durch die Industrie liefert eine genauere Betrachtung seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften.

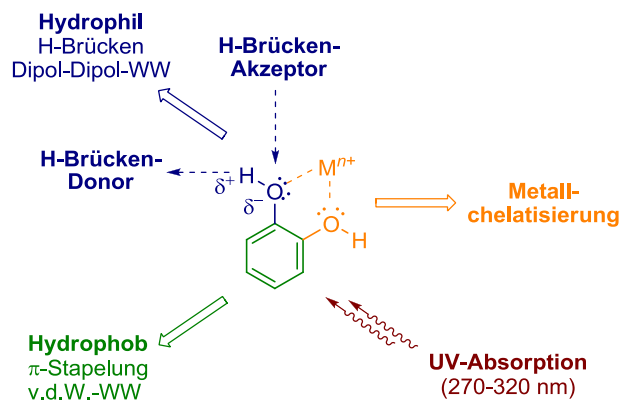


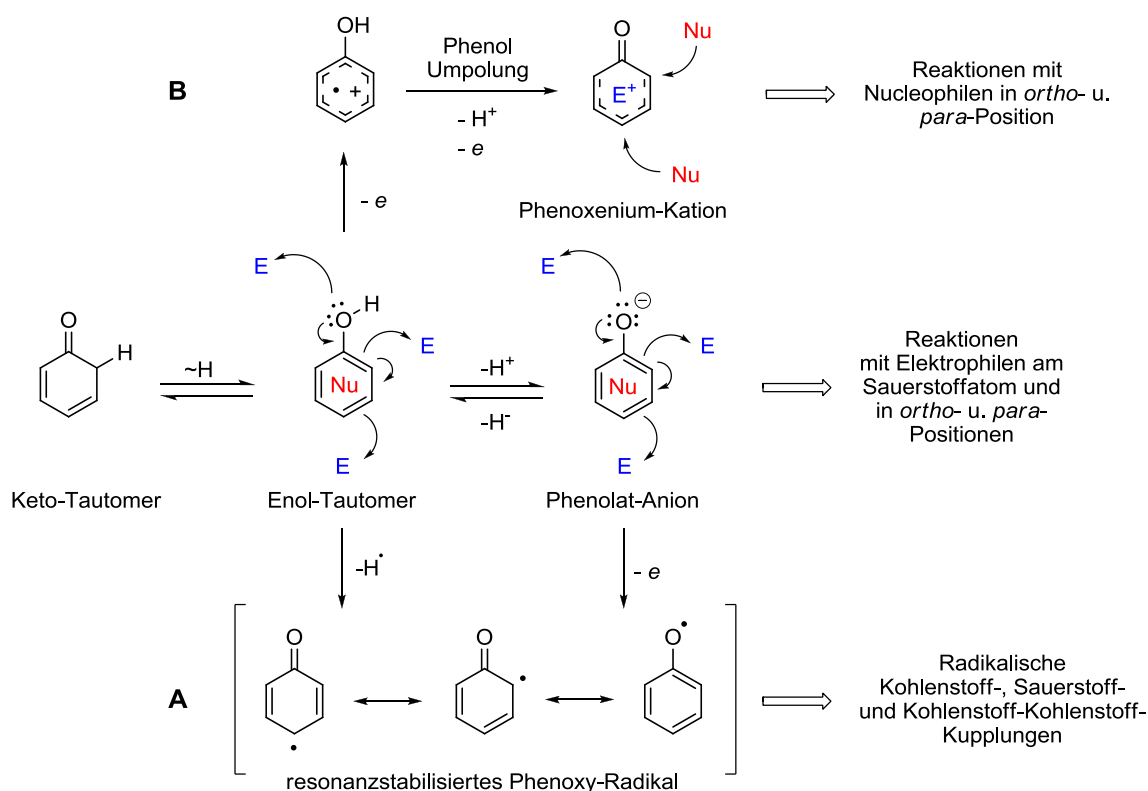
Abbildung 13: Physikalische Eigenschaften der Phenolfunktion.²

Auf Grund seiner hydrophilen, polaren Hydroxygruppe und dem hydrophoben Benzolring weist das Phenol einen amphiphilen Charakter auf.

Auf der einen Seite kann es über seine Hydroxygruppe sowohl als Wasserstoffbrückendonor, als auch als –akzeptor fungieren, auf der anderen ist es durch van-der-Waals-Kräfte zu π - π -

³³ G. Klebe, *Wirkstoffdesign – Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, Spektrum, Heidelberg, 2009.

Stapel-Wechselwirkungen befähigt (**Abb. 13**).³⁴ Die Hydroxygruppen mehrerer Phenolmotive in Makromolekülen (Calixarene etc.) oder zwei benachbarte OH-Gruppen (Catechole etc.) sind zur Chelatisierung von Metallionen, wie z.B. Ca, Mg, Mn, Zn, Fe oder Cu in der Lage.³⁵ Weiterhin absorbiert das Phenolmotiv UV-Strahlung, je nach Substitutionsmuster mit Absorptionsmaxima von bis zu 320 nm (UV-B-Bereich).³⁶ Diese Eigenschaften erlauben die Wechselwirkung mit anderen Biomolekülen (z.B. Proteinkomplexierung), ermöglichen die Pigmentierung von Pflanzen und Tieren oder bilden die Grundlage für den natürlichen Schutz vor DNA-schädigender Sonnenstrahlung.^{2,35-37}



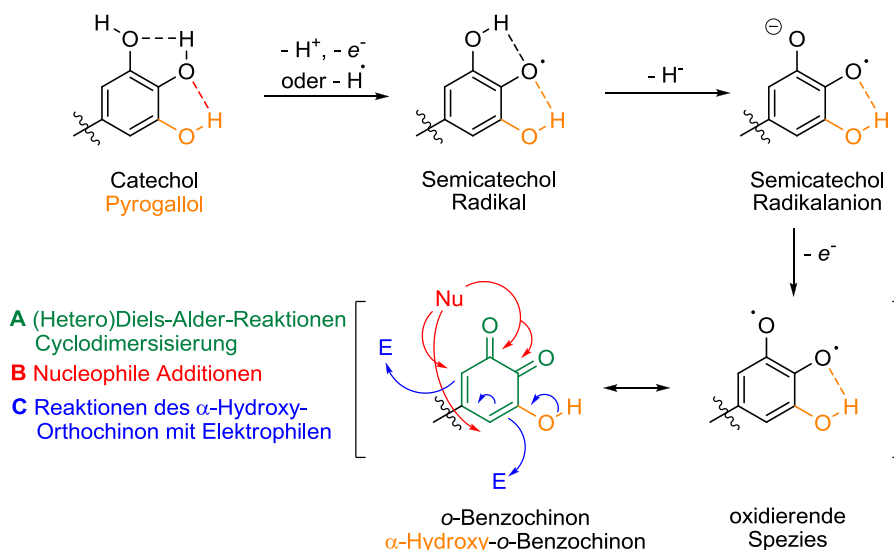
Schema 4: Chemische Eigenschaften der Phenolfunktion.²

³⁴ a.) G. B. McGaughey, M. Gagné, A. K. Rappé, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 15458 – 15463 b.) A. Olasz, P. Mignon, F. d. Proft, T. Veszpémi, P. Geerlings, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 407, 504 – 509.

³⁵ a.) R. K. Boggess, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3076 – 3081, b.) M. A. Ragan, O. Smidsrød, B. Larsen, *Marine Chemistry* **1979**, 7, 265 – 271, c.) F. Archibald, B. Roy, *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, 58, 1496 – 1499, d.) C. Wieser, C. B. Dieleman, D. Matt, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 165, 93 – 161, e.) K. Yoshida, M. Mori, T. Kondo, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 884 – 915, f.) M. Karamać, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, 10, 5485 – 5497.

³⁶ a.) G. Némethy, A. Ray, *J. Phys. Chem.* **1973**, 77, 64 – 68, b.) J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochemistry* **2004**, 55, 481 – 504.

Neben den physikalischen Eigenschaften spielt die hohe Reaktivität des Phenolmotivs eine Schlüsselrolle für das Verständnis, wie es zum Aufbau komplexer (poly-)phenolischer Strukturen als Sekundärmetabolite in der Natur und die weit verbreitete Anwendung durch die Industrie kommt (s. **Kap. 1.1.1** & **1.1.2**). Zum einen beruht sie auf dem mesomeriestabilisierenden Charakter der Hydroxygruppe, die die Elektronendichte im Aromaten formal in *ortho*- und *para*-Position erhöht, zum anderen in der Azidität ($pK_s \approx 8 - 12$) und relativ geringen Bindungsdissoziationsenergie (BDE, 87 – 96 kcal/mol) der OH-Bindung.³⁷ Eine einfache Deprotonierung zum Phenolat-Anion erhöht die Nucleophilie, was elektrophile Substitutionen am Aromaten sowie Kondensationsreaktionen und nucleophile Reaktionen des Sauerstoffatoms begünstigen (**Schema 4**). Weiterhin lassen sich Phenole leicht durch Ein-Elektronen-Transfer-Prozesse (engl. SET) oder Wasserstoff-Radikal-Abstraktion (engl. HAT; H-Atom-Transfer) oxidieren.



Schema 5: Reaktivität von Catechol- und Pyrogallol-Phenolen.²

Dabei kann auf der einen Seite das resonanzstabilisierte Phenoxy-Radikal gebildet werden (**Schema 4, A**), welches Kohlenstoff-Kohlenstoff oder Kohlenstoff-Sauerstoff-Kupplungen eingehen kann.^{2,38} Auf der anderen Seite kann es zur Umpolung des Phenols durch homolytische H-Abspaltung und doppeltem Elektronenverlust kommen (Bildung des Phenoxy-Kations, **Schema 4, B**), welches dann als Elektrophil nucleophil in *ortho*- und

³⁷ P. Mulder, H.-G. Korth, D. A. Pratt, G. A. DiLabio, L. Valgimigli, G. F. Pedulli, K. U. Ingold, *J. Phys. Chem.* **2005**, *109*, 2647 – 2655.

³⁸ a.) E. R. Altwicker, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 475 – 527, b.) G. Galati, O. Sabzevari, J. X. Wilson, P. J. O'Brien, *Toxicology* **2002**, *177*, 91 – 104.

para-Position substituiert werden kann.^{2,39} Auch die Catechole und Pyrogallole lassen sich beispielsweise enzymatisch oder durch Schwermetallkomplexierung und Sauerstoff über Ein-Elektron-Transfer-Prozesse oxidieren und in *o*-Benzochinon bzw. α -Hydroxy-*o*-benzochinon überführen. Diese können dann als Elektro- und/oder Nucleophile reagieren oder [4+2]-Cycloadditionsreaktionen ((Hetero-)Diels-Alder) eingehen (**Schema 5**).^{2,40} Die wohl am häufigsten untersuchte Eigenschaft der (Poly-)Phenole, ihre anti- und prooxidative Wirkung als Radikalfänger, beruht unter anderem auf ihren niedrigen Redoxpotentialen und ferner die damit verbundene Eigenschaft, HAT- und SET-Prozesse einzugehen.⁴¹

1.1.5 Großtechnische Phenolsynthese

Die großtechnische Phenolsynthese wird heutzutage hauptsächlich über das Hock-Verfahren bzw. die Hock'sche Phenolsynthese realisiert (ca. 7 Mio. t/a) (**Schema 6, A**).^{28c,29,33} Neben veralteten Prozessen wie z.B. dem Sulfonierungsverfahren (**B**) oder der Chlorierung von Benzol (Dow-Bayer- und Raschig-Hooker-Verfahren; **C & D**) stellt die auch unter Cumolhydroperoxid-Verfahren bekannte Methode die wirtschaftlich rentabelste Variante dar. Während bei der Sulfonierungsreaktion nachteilig der hohe Zwangsanfall an Salzen sowie der hoher Energieaufwand ist, sind die Chlorierungsprozesse neben einem ebenfalls hohen Energieverbrauch hochkorrosiv (hohe Materialkosten) und erfordern Katalysator-Regenerierung. Dagegen liegt die Rentabilität des Hock-Verfahrens darin, das in größeren Mengen anfallende Aceton als Lösungsmittel und nützliche Basischemikalie in der organischen Synthesechemie zu verwenden (0.62 t Aceton pro t Phenol).²⁹

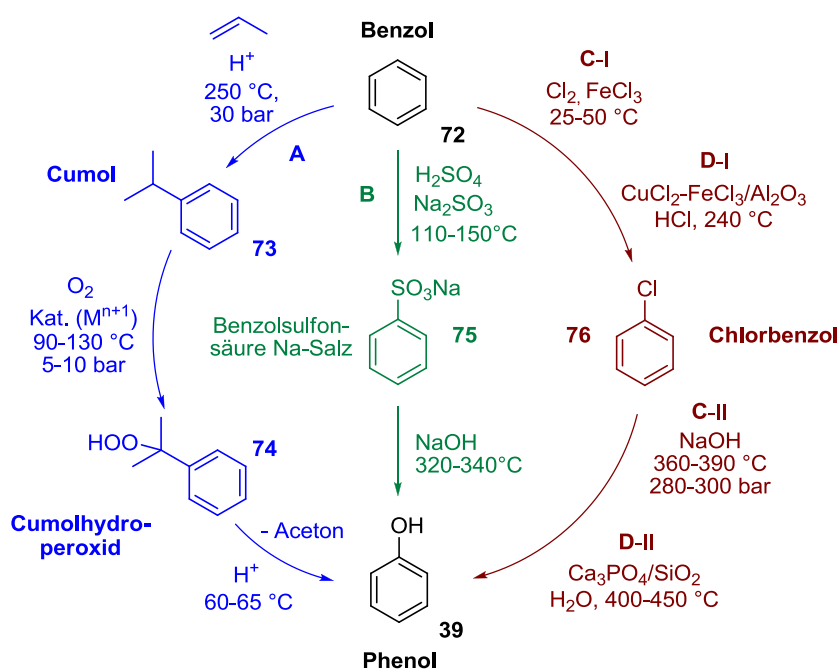
Beim Hock-Prozess bildet Benzol mit Propen in einer Friedel-Crafts-Alkylierung zunächst das Cumol **73**, welches anschließend bei Drücken von bis zu 10 bar und 90 – 130 °C unter Sauerstoffatmosphäre über einen radikalischen Prozess in das Cumolhydroperoxid **74** überführt wird.

³⁹ a.) Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6393 – 6397, b.) S. B. Lee, C. Y. Lin, P. M. W. Gill, R. D. Webster, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10466 – 10473, c.) K. Omura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 858 – 867.

⁴⁰ a.) K. S. Feldman, S. Quideau, H. M. Appel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6656 – 6665, b.) K. S. Feldman, A. Sambandam, K. E. Bowers, H. M. Appel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5794 – 5803, c.) N. Schweigert, A. J. B. Zehnder, R. I. L. Eggen, *Environ. Microbiol.* **2001**, *3*, 81 – 91,

⁴¹ a.) S. Steenken, P. Neta, *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 3661 – 3667, b.) Y. Sakihama, M. F. Cohen, S. C. Grace, H. Yamasaki, *Toxicology* **2002**, *177*, 67 – 80.

Unter sauren Bedingungen kommt es dann zur „Hock-Umlagerung“ und Hydrolyse, wobei Phenol **39** und Aceton freigesetzt werden (91 % Phenol-, Aceton-Selektivität) (Schema 6, A).²⁹ Die bei der Hydroperoxidspaltung entstehenden Nebenprodukte, wie das α -Methylstyrol, Mesityloxid oder auch α -Cumylphenol, werden entweder isoliert oder in Folgeprozessen eingesetzt.



Schema 6: Großtechnische Phenolsynthesen. **A:** Hock-Verfahren, **B:** Sulfonierungsverfahren, **C:** Dow-Bayer-Prozess, **D:** Raschig-Hooker-Prozess.

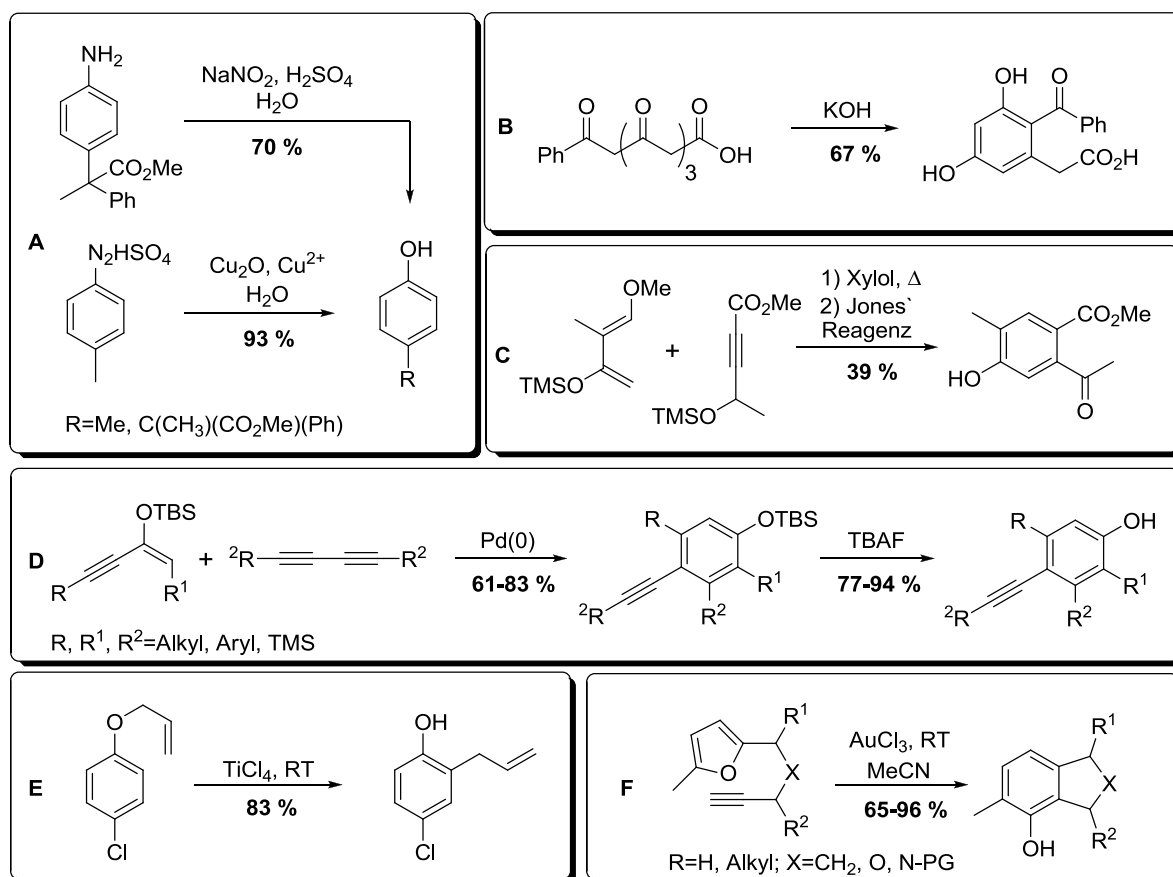
Über das Hock-Verfahren lassen sich außerdem auch *m*- und *p*-Isopropyltoluol oxidieren und in die entsprechenden Kresole und Aceton überführen. Werden Diisopropylbenzole der Oxidations- und Spaltungsreaktion unterzogen, können Hydrochinon und Resorcin erhalten werden.²⁹

Während das Sulfonierungsverfahren und die Chlorierungsprozesse zur Phenolsynthese praktisch nicht mehr von industrieller Bedeutung sind, kommen in einigen Anlagen noch der sog. Dow-Prozess (Toluol-Oxidation zu Benzoesäure und Cu-katalysierte Decarboxylierung zu Phenol) und das Verfahren der Scientific Design (Dehydrogenierung von Cyclohexanol/-hexanon an Pt/Kohle- oder Ni-Co-Katalysatoren zu Phenol) zum Einsatz.^{28c,29}

1.1.6 Phenolsynthese im Labormaßstab

Eine genauere Betrachtung der oben dargestellten industriellen Verfahrensprozesse veranschaulicht deutlich, dass sie zum Einführen des Phenolmotivs in höher funktionalisierte, komplexere Strukturen, wie in den vorherigen Kapiteln gezeigt, äußerst ungeeignet sind. Hohe Temperaturen und Drücke, saure und/oder basische Milieus sowie stark oxidative Bedingungen würden wohl in den meisten Fällen neben Chemo- und/oder Regioselektivitätsproblemen zur vollständigen Zersetzung führen.

Auf Grund der großen Bedeutung von natürlichen und synthetischen Phenolen ist es daher erstaunlich, dass es bis vor 15 Jahren verhältnismäßig wenig praktische Methoden zu deren Synthese gab. Reaktionen aus Diazoniumsalzen (saure Hydrolyse oder Cu-katalysierte Oxidation) liefern die entsprechenden Phenole in teilweise mäßigen Ausbeuten und erfordern stets die Generierung des Diazoniumvorläufers aus einem Anilinderivat (**Schema 7, A**).⁴²

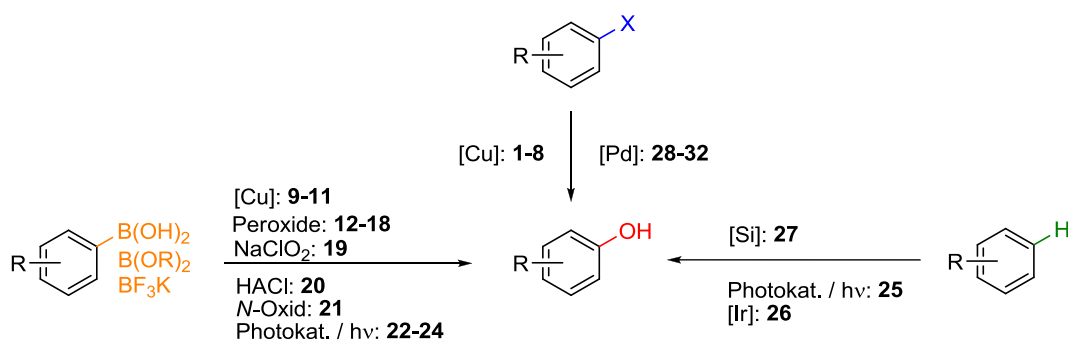


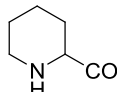
Schema 7: Beispiele für Phenolsynthesen aus den Jahren 1976 bis 2001.

⁴² a.) Z. Rappoport, *The Chemistry of Phenols – Part 1*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, b.) T. Cohen, A. G. Dietz, J. R. Miser, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2053 – 2059.

Cyclisierungsreaktionen zu Phenolen, z.B. Claisen- und Aldolkondensationen (**Schema 7, B**)⁴³, Cycloadditionen wie Diels-Alder- (**C**)⁴⁴ und Benzannulierungsreaktionen (**D**)⁴⁵ oder auch Umlagerungsreaktionen, wie z.B. die aromatischen Claisen- (**E**)⁴⁶, Fries- oder Dienon-Phenol-Umlagerung sowie Gold-katalysierte Protokolle (**F**)⁴⁷ setzen stets sehr spezielle Ausgangsverbindungen voraus.^{42a}

Tabelle 3: Phenolsynthesen von 2001 – 2014.



| Nr. | X, R | Reagenzien/Bedingungen | Ausbeuten [%] | Lit. |
|----------------|--|--|---------------|------|
| 1 | X=Br, I; R=Alkyl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | CuI, Dibenzoylmethan DMSO/H ₂ O (1:1), 110-130 °C | 70 – 97 | 48 |
| 2 | X=Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | CuI, Phenanthrolin, KOH DMSO/H ₂ O (1:1), 100 °C | 70 – 97 | 49 |
| 3 | X=Cl, Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ |  CuI, (n-Bu) ₄ NF, NaOH, H ₂ O, 130 °C | 62 – 91 | 50 |
| 4 | X=Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal. Carbonyl, NO ₂ , CN | Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O/D-Glukose, KOH, DMSO/H ₂ O, 120 °C | 30 – 99 | 51 |
| 5 ^a | X=Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | CuI, N(C ₂ H ₄ OH) ₃ , TBAB, KOH/CsOH, H ₂ O, 120 °C | 42 – 90 | 52 |
| 6 ^b | X=Cl, Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NH ₂ , NO ₂ , CN | CuI, 8-HQ-N-oxid, CsOH·H ₂ O, DMSO/H ₂ O (1:1), 110-130 °C | 51 – 95 | 53 |

⁴³ T. M. Harris, C. M. Harris, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2159 – 2185.

⁴⁴ R. Baker, V. B. Rao, P. D. Ravenscroft, C. J. Swain, *Synthesis* **1983**, 572.

⁴⁵ a.) V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 232 – 247, b.) S. Serra, C. Fuganti, A. Moro, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7883 – 7888.

⁴⁶ R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205 – 247.

⁴⁷ A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553 – 11554.

⁴⁸ A. Tlili, N. Xia, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8725 – 8728.

⁴⁹ D. Zhao, N. Wu, S. Zhang, P. Xi, X. Su, J. Lan, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8729 – 8732.

⁵⁰ L. Jing, J. Wie, L. Zhou, Z. Huang, Z. Li, X. Zhou, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4767 – 4769.

⁵¹ K. G. Thakur, G. Sekar, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6692 – 6694.

⁵² D. Wang, D. Kuang, F. Zhang, S. Tang, W. Jiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 315 – 318.

⁵³ K. Yang, Z. Li, Z. Wang, Z. Yao, S. Jiang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4340 – 4343.

| Nr. | X, R | Reagenzien/Bedingungen | Ausbeuten [%] | Lit. |
|-----------------|--|--|---------------|------|
| 7 | X=Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | CuI-Nanopartikel, <i>n</i> -Bu ₄ OH, H ₂ O, 60-80 °C | 71 – 99 | 54 |
| 8 | X=Br, I; R=Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, OH, NMe ₂ , NO ₂ | Cu(OH) ₂ , Glycolsäure, NaOH, DMSO/H ₂ O (1:1), 120 °C | 73 – 99 | 55 |
| 9 | Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | Cu(OH) _x -Ton, H ₂ O, RT | 71 – 96 | 56 |
| 10 | Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, OH, NH ₂ , NO ₂ , CN | CuSO ₄ , Phenanthrolin, KOH, H ₂ O, RT | 72 – 95 | 57 |
| 11 | H, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Sulfid, Hal., NO ₂ , CN | Cu-Anode, 0.6 V gegen Ag/AgCl, NH ₃ (aq.), RT | 35 – 92 | 58 |
| 12 | Alkyl, Alkoxy, Hal., Carbonyl | H ₂ O ₂ , H ₂ O, RT | 60 – 88 | 59 |
| 13 | Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | Poly(<i>N</i> -vinylpyrrolidon)/H ₂ O ₂ -Komplex | 80 – 99 | 60 |
| 14 | Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | Oxone®, Aceton, RT | 85 – 99 | 61 |
| 15 | Alkyl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , OH, NH ₂ | I ₂ /H ₂ O ₂ (aq.), RT | 80 – 93 | 62 |
| 16 | (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | Amberlite IR-120, H ₂ O ₂ , lösungsmittelfrei, RT | 86 – 98 | 63 |
| 17 ^c | Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | H ₂ O ₂ , ChCl/Harnstoff | 71 – 96 | 64 |
| 18 ^d | Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | TBHP, KOH, H ₂ O, RT | 72 – 97 | 65 |
| 19 | H, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN, Vinyl | NaClO ₂ , H ₂ O, RT | 83 – 98 | 66 |
| 20 | H, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ | NH ₂ OH·HCl, NaOH, EtOH, RT | 32 – 94 | 67 |

⁵⁴ H.-J. Xu, Y.-F. Liang, Z.-Y. Cai, H.-X. Qi, C.-Y. Yang, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2296 – 2300.

⁵⁵ Y. Xiao, Y. Xu, H.-S. Cheon, J. Chae, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5804 – 5809.

⁵⁶ B. A. Dar, P. Bhatti, A. P. Singh, A. Lazar, P. R. Sharma, M. Sharma, B. Singh, *Appl. Catal. A* **2013**, *466*, 60 – 67.

⁵⁷ J. Xu, X. Wang, C. Shao, D. Su, G. Cheng, Y. Hu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1964 – 1967.

⁵⁸ H.-L. Qi, D.-S. Chen, J.-S. Ye, J.-M. Huang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7482 – 7487.

⁵⁹ J. Simon, S. Salzbrunn, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 633 – 634.

⁶⁰ G. K. S. Prakash, S. Chacko, C. Panja, T. E. Thomas, L. Gurung, G. Rasul, T. Mathew, G. A. Olah, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1567 – 1574.

⁶¹ G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 623 – 630.

⁶² A. Gogoi, U. Bora, *Synlett* **2012**, *23*, 1079 – 1081.

⁶³ N. Mulakayla, Ismail, K. M. Kumar, R. K. Rapolu, B. Kandagatla, P. Roa, S. Oruganti, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *53*, 6004 – 6007.

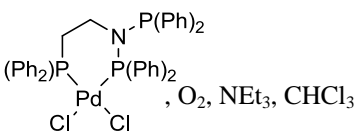
⁶⁴ L. Wang, D.-Y. Dai, Q. Chen, M.-Y. He, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 1040 – 1043.

⁶⁵ S. Guo, L. Lu, H. Cai, *Synlett* **2014**, *24*, 1712 – 1714.

⁶⁶ P. Gogoi, P. Bezboruah, J. Gogoi, R. C. Boruah, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7291 – 7294.

⁶⁷ E. Kainmehr, M. Yahyaee, K. Tabatabai, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2713 – 2715.

Einleitung

| Nr. | X, R | Reagenzien/Bedingungen | Ausbeuten [%] | Lit. |
|-----------------|---|--|---------------|------|
| 21 | Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Sulfid, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN, Vinyl | <i>N,N</i> -Dimethyl-4-toluidin- <i>N</i> -oxid, DCM, RT | 63 – 97 | 68 |
| 22 ^e | H, Alkyl, Aryl, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | [Ru(bpy) ₂ Cl ₂]·6H ₂ O, hv, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, DMF, RT | 69 – 96 | 69 |
| 23 | H, Alkyl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, NO ₂ , OH, CN | Methylenblau, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, O ₂ , hv, MeCN/H ₂ O, RT | 75 – 100 | 70 |
| 24 | H, Alkyl, Aryl, Hal., NO ₂ , NH ₂ , OH | α-Fe ₂ O ₃ , THF, hv, O ₂ , RT | 90 - 95 | 71 |
| 25 | H, Cl |  , hv, O ₂ , H ₂ O | 18 – 30 | 72 |
| 26 ^f | Alkyl, Alkoxy, Hal., NMe ₂ , Carbonyl | 1) HBPIn, (Ind)Ir(COD), DMPE, 150 °C; 2) Oxone®, Aceton, RT | 51 – 88 | 73 |
| 27 ^g | Alkyl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, OTBS | 1a) <i>s</i> -BuLi, TMEDA, THF, ClSiMe ₂ (NEt ₂), -78 °C, <i>i</i> -PrOH; DMAP, RT; 1b) <i>n</i> -BuLi, THF, ClSiMe ₂ (NEt ₂), -78 °C, <i>i</i> -PrOH, DMAP, RT; 2) TBAF, KHCO ₃ , H ₂ O ₂ , MeOH/THF (1:1), RT | 43 – 99 | 74 |
| 28 ^h | X=Cl, Br; R=Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, OH, CN, Vinyl | KOH, Pd ₂ dba ₃ , XPhos oder (CH ₂) ₄ -XPhos, H ₂ O/Dioxan (1:1), 100 °C | 70 – 99 | 75 |
| 29 | X=Cl, Br; R=Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Sulfid, Hal., Carbonyl, NO ₂ , CN | KOH, Pd ₂ dba ₃ , L3 , H ₂ O/Dioxan (1:1), 100-120 °C | 50 – 99 | 76 |
| 30 | X=Cl, Br; R=Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Hal., NO ₂ , CN | [Pd(COD)(CH ₂ SiMe ₃) ₂], L3 , CsOH·H ₂ O, THF, RT | 67 – 99 | 77 |
| 31 | R=H, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Hal., Carbonyl, OH, NO ₂ , CN |  , O ₂ , NEt ₃ , CHCl ₃ | 45 – 92 | 78 |

⁶⁸ C. Zhu, R. Wang, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494 – 3497.

⁶⁹ Y.-Q. Zou, J.-R. Chen, X.-P. Liu, L.-Q. Lu, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *51*, 784 – 788.

⁷⁰ S. P. Pitre, C. D. McTiernan, H. Ismaili, J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286 – 13289.

⁷¹ S. D. Sawant, A. D. Hudwekar, K. A. A. Kumar, V. Venkateswarlu, P. P. Singh, R. A. Vishwakarma, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 811 – 814.

⁷² K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8652 – 8655.

⁷³ R. E. Maleczka, F. Shi, D. Holmes, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7792 – 7793.

⁷⁴ S. Bracegirdle, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3454 – 3456.

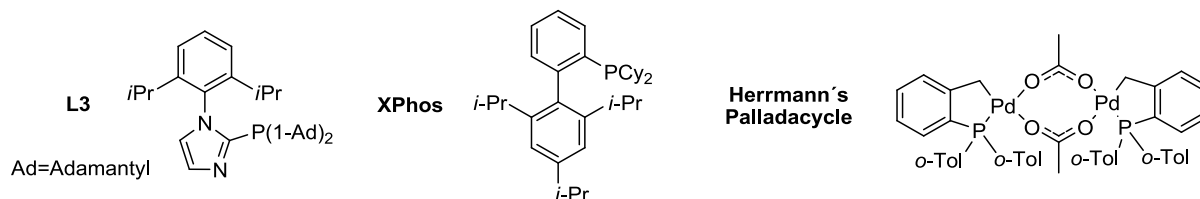
⁷⁵ K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694 – 10695.

⁷⁶ T. Schulz, C. Torborg, B. Schäffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 918 – 921.

⁷⁷ A. G. Sergeev, T. Schulz, C. Torborg, A. Spannenberg, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7595 – 7599.

⁷⁸ A. D. Chowdhury, S. M. Mobin, S. Mukherjee, S. Bhaduri, G. K. Lahiri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3232 – 3239.

| Nr. | X, R | Reagenzien/Bedingungen | Ausbeuten [%] | Lit. |
|-----|---|--|---------------|------|
| 32 | X=Cl; R=Alkyl, (Hetero)Aryl, Alkoxy, Carbonyl, CN | Herrmann's Palladacycle, <i>t</i> -BuXPhos, K ₂ CO ₃ oder Cs ₂ CO ₃ , DMF/H ₂ O (9:1), MW, 115-150 °C | 51 – 95 | 79 |



^a TBAB = Tetrabutylammoniumbromid; ^b 8-HQ-N-oxid = 8-Hydroxychinolin-N-oxid; ^c ChCl = Cholinchlorid; ^d TBHP = *t*-Butylhydroperoxid; ^e bpy = 2,2'-Bipyridin; ^f Ind = Indenyl, COD = 1,5-Cyclooctadien, DMPE = 1,2-Bis(dimethylphosphino)ethan; ^g TMEDA = Tetramethylethylendiamin, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin; ^h dba = Dibenzylidenaceton.

Erst in den letzten 10 – 15 Jahren ist das Interesse an der Entwicklung milder, substratschonender Methoden deutlich gestiegen. Allein seit 2009 wurden 27 neue Protokolle zur Phenolsynthese veröffentlicht (Tab. 3).

Dabei kann grob in Kupfer- (Einträge 1 – 11)⁴⁹⁻⁵⁸, Peroxid- (Einträge 12 – 18)⁵⁹⁻⁶⁵ sowie Palladium- (Einträge 28 – 32)⁷⁵⁻⁷⁹ vermittelte Reaktionen unterteilt werden. Weiterhin wurden aber auch photochemische Zugänge (Einträge 22 – 25)⁶⁹⁻⁷², Ir-katalysierte (Eintrag 23)⁷³ und via Lithium-/Siliciumintermediate ablaufende Reaktionen (Eintrag 24)⁷⁴ entwickelt, und darüber hinaus NaClO₂ (Eintrag 19)⁶⁶, Hydroxylamin/NaOH (Eintrag 18)⁶⁷ und *N*-Oxid- (Eintrag 19)⁶⁸ geführte Reaktionen entdeckt. Bei den Einträgen 23 & 24 erfolgt der eigentliche Oxidationsschritt nach CH-Aktivierung ebenfalls Peroxid-vermittelt. Gesamt betrachtet werden durchschnittlich sehr gute Ausbeuten bei einer Vielzahl unterschiedlich funktionalisierter Substrate erzielt. Dabei liegen die Unterschiede zwischen den Cu-katalysierten Protokollen hauptsächlich in der Wahl der Base und des Cu-Liganden und nur in drei Fällen wird anstatt von einem Arylhalogenid von der entsprechenden Boronsäure ausgegangen (Einträge 9 – 11).⁵⁶⁻⁵⁸ Neben Oxone® und TBHP kommt bei den Oxidationsreaktionen der Boronsäuren und ihrer Derivate bevorzugt Wasserstoffperoxid zum Einsatz, oft in Kombination mit Festphasen (Einträge 13, 16)^{60,63} oder Promotoren wie Iod oder Harnstoff (Einträge 15, 17).^{62,64} Und während bei der Ir-katalysierten Reaktion erst der Arylboronsäurepinacolester aufgebaut und dann oxidiert wird, gelingt die Bildung der Arylsilane mit starken Basen wie z.B. *s*-BuLi und den reaktiven Chlorsilanen bei sehr

⁷⁹ C.-W. Yu, G. S. Chen, C.-W. Huang, J.-W. Chern, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3688 – 3691.

niedrigen Temperaturen (**Einträge 26, 27**).^{73,74} Am längsten bekannt von den spezifisch auf Arylhalogenide ausgelegten Hydroxylierungsreaktionen sind die Pd-katalysierten Protokolle und im Speziellen die 2006 von Buchwald *et al.* publizierte Methode (**Eintrag 28**).⁷⁵

Anstelle von Alkoholaten, wie etwa noch bei Hartwig *et al.* (C-O-R bzw. Aryletherbildung)⁸⁰, dienen KOH oder NaOH als Nucleophile. In den danach erschienenen Pd-katalysierten Phenolsynthesen wird vor allem die Sauerstoffquelle und das Pd-Katalysator/Ligandensystem vielseitig variiert (**Einträge 29 – 32**).⁷⁶⁻⁷⁹ N-Oxid vermittelte Synthesen, wie die in dieser Arbeit vorgestellte und die Synthese von Falck *et al.* (**Eintrag 21**)⁶⁸, liefern dagegen einen metallfreien Phenolzugang ohne weitere Additive und zeigen im Vergleich mit den übrigen Protokollen die höchste Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bei sehr guten Ausbeuten.

1.2 Arylboronsäuren und Derivate

1.2.1 Allgemeines und Anwendungen

Das auf Grund der sp^2 -Hybridisierung des Boratoms trigonal-planare Motiv der Arylboronsäuren ist durch eine Kohlenstoff-Bor-Bindung und zwei Sauerstoff-Bor-Bindungen charakterisiert (**Abb. 14**). Mit diesen sechs Valenzelektronen und einem unbesetztem p-Orbital, orthogonal zu den sp^2 -Hybridorbitalen angeordnet, gehören die Arylboronsäuren zu den lewissauren Elektronenmangelverbindungen, die mit Lewis-Basen und/oder Nucleophilen komplexartige, tetraedrische Strukturen bilden und diverse Folgereaktionen eingehen können.

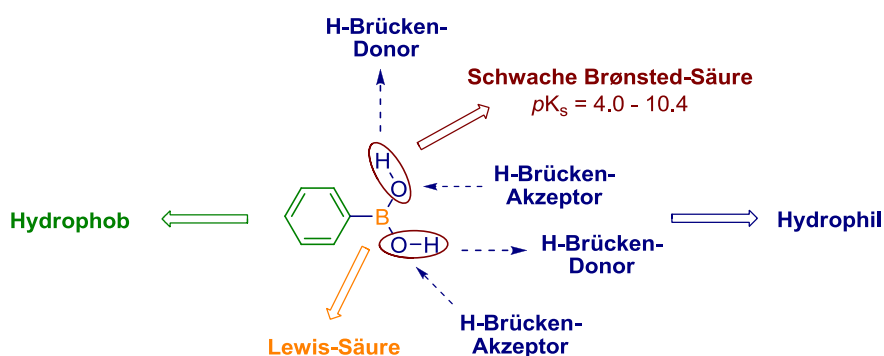


Abbildung 14: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Arylboronsäuren.⁸¹

⁸⁰ a.) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718 – 10719,
 b.) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553 – 5566.

Obwohl einige Arylboronsäuren je nach Substituent pK_s -Werte < 5 aufweisen, reagiert die überwiegende Mehrheit beispielsweise mit Hydroxidionen nicht als Brønsted-Säure, sondern als Lewis-Base. Über Wasserstoffbrückenbindungen der beiden Hydroxybindungen sind sie außerdem zur Bildung komplexer Netzwerke untereinander, aber auch mit anderen H-Brücken-Donoren wie auch Akzeptoren befähigt (**Abb. 14**).⁸¹

Die in der Regel relativ stabilen Verbindungen stellen mittlerweile eine äußerst attraktive Klasse synthetischer Intermediate dar, deren Verwendung in den letzten zwei Dekaden als Ausgangsverbindung für diverse chemische Transformationen signifikant gestiegen ist. Hier kann prinzipiell in zwei Kategorien unterschieden werden, Transformationen unter Retention der C-B-Bindung und solchen unter Spaltung derselben (s. Kapitel 1.2.2).^{81,82}

Erstere finden vor allem in der Katalyse⁸³, in der Schutzgruppenchemie von Diolen und Diaminen⁸⁴, in der Materialforschung (Aggregation, z.B. zu Boroxinen)⁸⁵ oder auch in der Immobilisierung, Derivatisierung, Reinigung und Analyse von Diolen, Zuckern und glykosylierten Proteinen Verwendung.⁸⁶ Weiterhin dienen Arylboronsäuren in der Molekülerkennung (Labelling & Sensorik)⁸⁷ und unter anderem auch immer häufiger im medizinischen Bereich beispielsweise als Enzyminhibitoren⁸⁸ oder Transmembran-transportern.⁸⁹

⁸¹ D. G. Hall, *Boronic Acids – Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

⁸² E. Cuthbertson, *Boronic Acids – Properties and Applications*, Alfa Aesar, Heysham, **2008**.

⁸³ a.) R. L. Letsinger, S. Dandegaonker, W. J. Vullo, J. D. Morrison, *J. Org. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2223 – 2227, b.) R. L. Letsinger, J. D. Morrison, *J. Org. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2227 – 2229.

⁸⁴ G. Kaupp, M. R. M.-Jamal, V. Stepanenko, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4156 – 4160.

⁸⁵ a.) A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O’Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science* **2005**, *310*, 1166 – 1170, b.) R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1124 – 1150.

⁸⁶ a.) Q. Zhang, A. A. Schepmoes, J. W. C. Brock, S. Wu, R. J. Moore, S. O. Purvine, J. W. Baynes, R. D. Smith, T. O. Metz, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 9822 – 9829, b.) R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1106 – 1124.

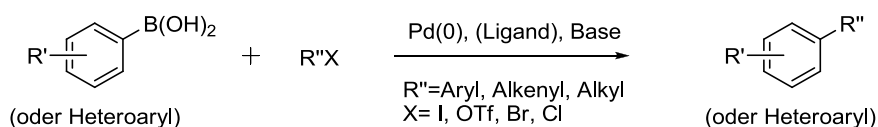
⁸⁷ a.) J. S. Fossey, F. D’Hooge, J. M. H. v. d. Elsen, M. P. Pereira Morais, S. I. Pascu, S. D. Bull, F. Marken, A. T. A. Jenkins, Y.-B. Jiang, T. D. James, *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 464 – 478, b.) S. D. Bull, M. G. Davidson, J. M. H. v.d.Elsen, J. S. Fossey, A. T. A. Jenkins, Y.-B. Jiang, Y. Kubo, F. Marken, K. Sakurai, J. Zhao, T. D. James, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 312 – 326.

⁸⁸ a.) D. Tondi, S. Caló, B. K. Shoichet, M. P. Costi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3416 – 3419, b.) F. L. Rock, W. Mao, A. Yaremchuk, M. Tukalo, T. Crépin, H. Zhou, Y.-K. Zhang, V. Hernandez, T. Akama, S. J. Baker, J. J. Plattner, L. Shapiro, S. A. Martinis, S. J. Benkovic, S. Cusack, M. R. K. Alley, *Science* **2007**, *316*, 1759 – 1761.

⁸⁹ P. J. Duggan, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 291 – 299.

1.2.2 Ausgewählte Reaktionen von Arylboronsäuren (C-B-Spaltung)

Die Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Folgefunktionalisierung durch Spaltung der C-B-Bindung sind mannigfaltig, wobei die wohl elementarste Eigenschaft von Arylboronsäuren und ihrer Derivate die übergangsmetallkatalysierte C-C-Bindungsbildung mit Arylhalogeniden (-triflaten) ist (**Schema 8**).⁸¹



Schema 8: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion.

Für die erstmals 1975 von Suzuki und Miyaura entdeckte Methode⁹⁰, seither unter dem Namen Suzuki-(Miyaura)-Kreuzkupplung bekannt, wurde Prof. A. Suzuki im Jahr 2010 mit dem Chemie Nobelpreis ausgezeichnet. Sie ist die Methode der Wahl zum Aufbau von Biaryl- und Heteroaryl-Verbindungen und damit ein wichtiges Werkzeug auch in der medizinischen Chemie und Pharmaindustrie.⁸² Zahlreiche Modifikationen in der Wahl des Palladium-Katalysator-Liganden-Systems je nach Ausgangsverbindungen erlauben heutzutage den Zugang zu einer Fülle auch komplexer und synthetisch anspruchsvoller Zielverbindungen.⁹¹

So dienen einige dieser Variationen zur Darstellung von Carbonylverbindungen. Die Umsetzung von Arylboronsäuren mit Kohlenmonoxid und Aryliodiden⁹² oder auch mit Acylchloriden (Pd-Kat.)⁹³ oder Anhydriden (Rh-Kat.)⁹⁴ liefern beispielsweise unsymmetrisch substituierte Benzophenone, mit Kohlenmonoxid aber ohne Arylhalogenide in THF wiederum symmetrische Ketone.⁹⁵ Arylester und –amide können über die Kupplung mit Chlorformiaten generiert werden (**Schema 9**).⁹⁶

⁹⁰ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 19, 866 – 867.

⁹¹ a.) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457 – 2483, b.) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147 – 168.

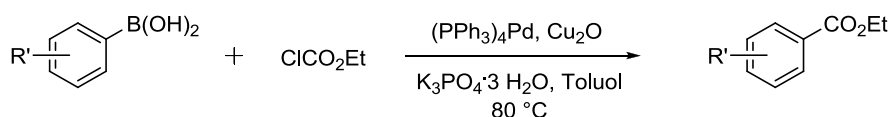
⁹² T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4726 – 4731.

⁹³ M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3109 – 3112.

⁹⁴ C. G. Frost, K. J. Wadsworth, *Chem. Commun.* **2001**, 22, 2326 – 2317,

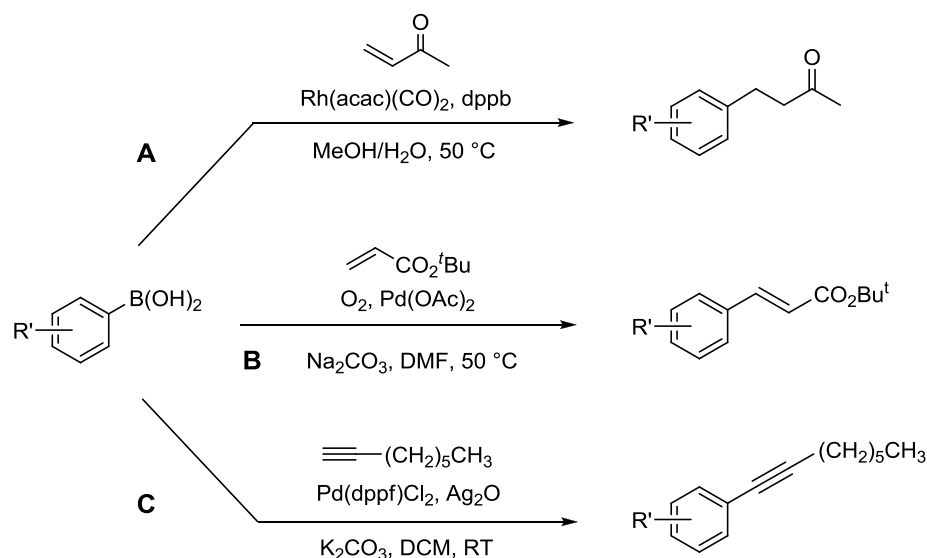
⁹⁵ C. S. Cho, T. Ohe, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 496, 221 – 226.

⁹⁶ Y.-Z. Duan, M.-Z. Deng, *Synlett* **2005**, 355 – 357.



Schema 9: Pd-katalysierte Arylestersynthese.

Weiterhin sind Rh-katalysierte 1,4-Additionen an Enonen⁹⁷ und 1,2-Additionen an Aldehyden⁹⁸ bekannt, sowie verschiedene Heck-artige-Reaktionen mit Alkenen⁹⁹ und Alkinen¹⁰⁰ unter anderem zu den entsprechenden β -arylierten Verbindungen (**Schema 10**).



Schema 10: 1,4-Addition an Enone (**A**), Sauerstoff-vermittelte Olefin-Kupplung (**B**), Heck-Typ-Kupplung von terminalen Alkinen (**C**).

In jüngster Zeit wurden zudem Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen von Arylboronsäuren beschrieben, die über die Bildung eines Arylradikals verlaufen. Mn(III)-, Ag(I)/Persulfat-, Fe(II/III)/Persulfat-, Bi(III)/Persulfat- und Ni(II)-Spezies erlauben die homolytische Spaltung der C-B-Bindung und damit die Generierung des Arylradikals, welches anschließend die Kupplung mit (Hetero)Arylverbindungen eingeht.¹⁰¹

Im Kontext der Folgefunktionalisierung von Arylboronsäuren ist auch die oxidative Bildung von Phenolen zu sehen, der nachweislich ein besonderes Interesse gilt (s. **Kap. 1.1.6** &

⁹⁷ M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229 – 4231.

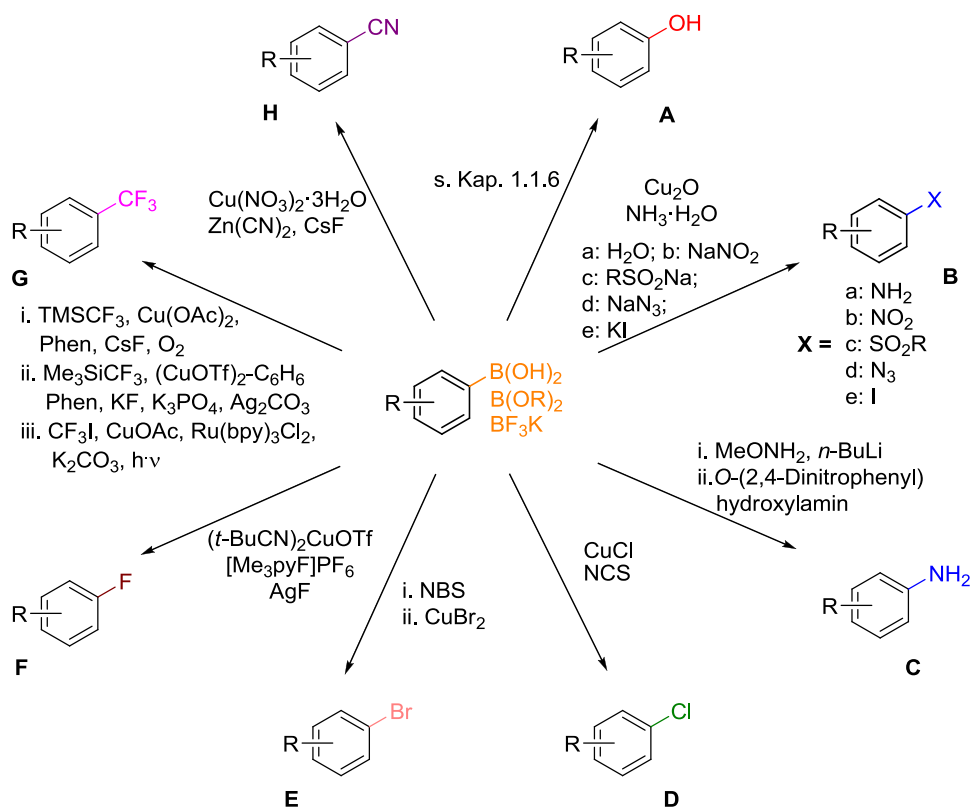
⁹⁸ M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279 – 3281.

⁹⁹ C. S. Cho, S. Uemura, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 85 – 92.

¹⁰⁰ G. Zou, J. Zhu, J. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8709 – 8711.

¹⁰¹ G. Yan, M. Yang, X. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7999 – 8008.

Schema 11, A). Neben der *N*-Oxid-geführten Reaktion nehmen hier die Cu-vermittelten Reaktionen zum Austausch des $B(OH)_2$ -, $B(OR)_2$, BF_3K -Motivs einen speziellen Stellenwert ein. Sie dienen beispielsweise auch zur Aminierung (**Schema 11, B-a**¹⁰², **C-i**¹⁰³, **-ii**¹⁰⁴), Nitrierung (**B-b**)¹⁰³, Azidierung (**B-d**)¹⁰³, Sulfonierung (**B-c**)¹⁰³, Halogenierung (**B-e**)¹⁰³, **D**¹⁰⁵, **E**¹⁰⁶, **F**¹⁰⁷) oder Trifluormethylierung (**G**)¹⁰⁸ von Arylboronsäuren und ihrer Derivate. Hartwig *et al.* konnten außerdem zeigen, dass auch die Benzotrifil-Synthese (**Schema 11, H**) ausgehend von 1,3-substituierten Aromaten (Ir-kat. CH-Aktivierung & Borylierung) und/oder Arylboronsäuren /-estern über einen oxidativen Cu-vermittelten Prozess verläuft.¹⁰⁹



Schema 11: Folgereaktionen von Arylboronsäuren /-ester und Kalium-Aryltrifluorboraten.

¹⁰² H. Yang, Y. Li, M. Jiang, J. Wang, H. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652 – 5660.

¹⁰³ S. N. Mlynarski, A. S. Karns, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449 – 16451.

¹⁰⁴ C. Zhu, G. Li, D. H. Ess, J. R. Falck, L. Kürti, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18253 – 18256.

¹⁰⁵ H. Wu, J. Hynes, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1192 – 1195.

¹⁰⁶ a.) C. Thiebes, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Synlett* **1998**, 141 – 142, b.) A. L. S. Thompson, G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman, *Synthesis* **2005**, 547 – 550.

¹⁰⁷ P. S. Fier, J. Luo, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2552 – 2559.

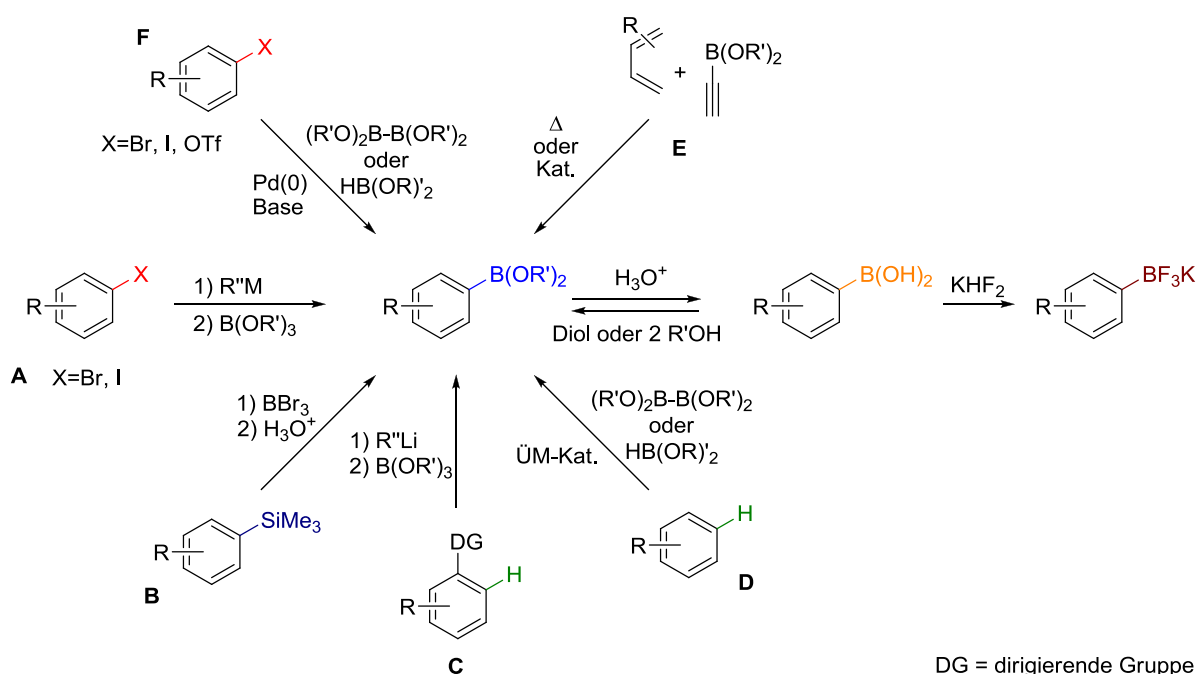
¹⁰⁸ a.) T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174 – 1176, b.) X. Jiang, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1251 – 1257, c.) Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034 – 9037.

¹⁰⁹ C. W. Liskey, X. Liao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11389 – 11391.

Ähnlich den Phenolen stellen auch die Arylnitrile sehr brauchbare synthetische Intermediate zur Folgefunktionalisierung beispielsweise zur Bildung von Benzamiden, Benzaldehyden, Benzotetrazolen, Benzoesäuren oder Benzylaminen dar.¹⁰⁹

1.2.3 Synthese von Arylboronsäuren /-estern

Auch das Interesse an neuen, milden Zugängen zu Arylboronsäuren und ihren Derivaten ist erst in den letzten zwanzig Jahren deutlich gestiegen. Große Fortschritte auf diesem Gebiet ermöglichen mittlerweile die Synthese komplexer Verbindungen und deren kommerziellen Vertrieb.⁸¹



Schema 12: Methoden zur Arylboronsäure /-ester und Kalium-Aryltrifluorborat Darstellung.

Der wohl nach wie vor gängigste Weg zur Darstellung von Arylboronsäuren bzw. deren Derivaten geht über die Bildung von harten Organometallintermediaten (z. B. generiert durch die Umsetzung von Arylhalogeniden mit *n*-, *s*-, *t*-BuLi oder *i*-PrMgBr), und deren Reaktion mit Boratestern (**Schema 12, A, C**).

Dabei kann unterschieden werden zwischen Metall-Halogen-Austauschreaktionen ausgehend von Arylhalogeniden (Br, Cl) (**A**)¹¹⁰ und *ortho*-dirigierenden Metallierungsreaktionen (**C**).¹¹¹ Solch durch Koordination dirigierende Gruppen können Amine, Anilidine, Amide, Carbamate, Ether oder Ester sein. In beiden Fällen wird das gebildete Metallintermediat durch elektrophile Boratester, z. B. Borsäuretrimethyl- oder triisopropylester, abgefangen.⁸¹

Außerdem stellten Singaram *et al.* 2011 eine Borylierungsmethode mittels Pinacolboran unter Barbier-Grignard-Bedingungen als einen One-Pot-Prozess vor¹¹², der im Rahmen der Bachelorarbeit von Alexander Beckendorf im Arbeitskreis Stark zur Phenolsynthese ausgehend von Arylhalogeniden genutzt wurde.¹¹³

Einen anderen Zugang liefert die Transmetallierung von Arylsilanen oder -stannanen mit harten Borhalogeniden wie z.B. BBr₃ (**Schema 12, B**), aus deren saurer Hydrolyse die entsprechenden Boronsäuren hervorgehen.¹¹⁴ Triebkraft dieser Reaktion sind die höheren B-C und Si-Br-, Sn-Br-Bindungsstärken gegenüber denen der Ausgangsverbindungen. Verwendung findet diese Variante für Substrate, bei welchen sich beispielsweise die *ortho*-Metallierung als ungeeignet erwiesen hat. Die Limitierung der bisher genannten Methoden liegt allerdings in der verhältnismäßig geringen Funktionalitätstoleranz (keine Ketone und Aldehyde) und der stets konsequent wasserfreien Reaktionsbedingungen.

Eine Alternative dazu bietet die von Miyaura *et al.* entwickelte und vielfach modifizierte Methode der Pd-katalysierten Kupplung von Arylhalogeniden mit Dibor-Reagenzien (z.B. B₂pin₂) (**Schema 12, F**).¹¹⁵ Diese sehr milde Kreuzkupplungsreaktion ermöglicht den Aufbau von Arylboronsäureestern ausgehend von Arylchloriden, -bromiden, -iodiden und -triflaten. Die Pd-Quelle, die optionale Verwendung eines zusätzlichen Liganden sowie die Wahl der Base hängen vom eingesetzten Halogenid bzw. Triflat ab. Anstelle von Dibor-Verbindungen kann ebenso Pinacolboran verwendet werden.¹¹⁶

¹¹⁰ a.) S. Das, V. L. Alexeev, A. C. Sharma, S. J. Geib, S. A. Asher, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7719 – 7722, b.) D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *123*, 12411 – 12413, c.) K.-T. Wong, Y.-Y. Chien, Y.-L. Liao, C.-C. Lin, M.-Y. Chou, M.-k. Leung, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1041 – 1044.

¹¹¹ a.) M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *49*, 5997 – 6000, b.) J. Kristensen, M. Lysén, P. Vedsø, M. Begtrup, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435 – 1437.

¹¹² J. W. Clary, T. J. Rettenmaier, R. Snelling, W. Bryks, J. Banwell, W. T. Wipke, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9601 – 9610.

¹¹³ A. Beckendorf, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2013**.

¹¹⁴ M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5093 – 5096.

¹¹⁵ a.) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508 – 7510, b.) T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813 – 9816, c.) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447 – 3450, d.) K. L. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359 – 5364.

¹¹⁶ P.-E. Broutin, I. Čerňa, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4419 – 4422.

Einen ähnlichen Zugang liefert die von verschiedenen Gruppen (Smith¹¹⁷, Hartwig & Miyaura¹¹⁸, Marder¹¹⁹) entwickelte Methode der direkten Übergangsmetallkatalysierten Borylierung mittels CH-Funktionalisierung (**Schema 12, D**). Vornehmlich dienen Rhodium-¹¹⁹ und Iridium-Komplexe^{117,118} als Katalysatoren, wobei sich das Iridium-di-*t*-butylbipyridin System als das effektivste herausgestellt hat.

Auch hier werden als Borquelle Dibor-Verbindungen und/oder Pinacolboran verwendet.^{115c,117,118b} Die Kontrolle der Regioselektivität, die hauptsächlich durch sterische Aspekte beeinflusst wird, bleibt mit Ausnahme von mono- und 1,3-disubstituierten Substraten trotz neuer Ansätze nach wie vor eine große Herausforderung.

Diesen Teil abschließend seien noch Cycloadditionsreaktionen von Alkynylboronaten mit aktivierten Dienen genannt (**Schema 12, E**). Bekannt sind thermische und Cobalt-katalysierte [4+2]-Cycloadditionen¹²⁰, die Dötz-Typ-Cycloaddition mit Fischer-Carben-Komplexen¹²¹ oder auch Ru-katalysierte Multikomponentenreaktionen.¹²² Hier wird das Boronsäureestermotiv stets über die Alkinspezies eingeführt, welche zuvor aufgebaut werden muss.

¹¹⁷ a.) C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696 – 7697, b.) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868 – 12869, c.) S. M. Preshlock, B. Ghaffari, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7572 – 7582.

¹¹⁸ a.) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390 – 391, b.) M. A. Larsen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287 – 4299.

¹¹⁹ S. Shimada, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168 – 2171.

¹²⁰ A.-L. Auvinet, J. P. A. Harrity, G. Hilt, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3893 – 3896.

¹²¹ M. W. Davies, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525 – 3532.

¹²² Y. Yamamoto, J.-i. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712 – 3713.

1.3 N-Oxide

1.3.1 Allgemeines und Anwendungen

Als Aminoxide, Amin-*N*-oxide oder schlicht *N*-Oxide werden chemische Verbindungen mit dem allgemeinen Motiv $R_3N^+-O^-$ bezeichnet, die durch Oxidation sowohl tertiärer, aliphatischer als auch *N*-heteroaromatischer Amine gebildet werden (**Abb. 15**).

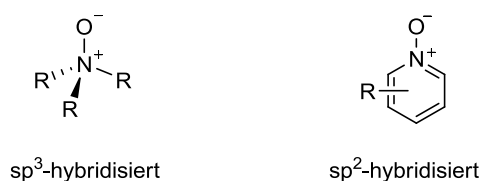


Abbildung 15: Aliphatische und aromatische *N*-Oxide.

Liegen neben Sauerstoff drei unterschiedliche, *N*-gebundene Substituenten vor, handelt es sich um eine optisch aktive bzw. chirale Verbindung. Die auf Grund der formal negativen Ladung am Sauerstoffatom und der positiven am Stickstoffatom äußerst polaren und amphiphilen Verbindungen kommen in der Natur beispielsweise in Form des Trimethylamin-*N*-oxids als Osmolyt in Fischen¹²³ oder auch als Alkaloid-*N*-Oxide in Pflanzen vor (z.B. Oxymatrin).^{124,125} Die schwach basischen und salzartigen *N*-Oxide weisen ein vielseitiges Anwendungsspektrum auf, wobei die industrielle Bedeutung mit einer Weltjahresproduktion von knapp 50.000 t eher gering ist. Der größte Anteil dient als Additiv in Form von Verdickungsmitteln, Emulgatoren oder auch Schaumstabilisatoren von Reinigungsmitteln und in geringem Maße von Pflegeprodukten (z.B. Haarwaschmittel oder Cremes).¹²⁶ Wässrige Lösungen von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid wiederum finden in der Celluloseverarbeitung als Lösungsmittel Verwendung.¹²⁷

¹²³ G. J. Benoit, E. R. Norris, *J. Biol. Chem.* **1945**, *158*, 439 – 442.

¹²⁴ a.) E. Ochiai, Y. Ito, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 938 – 942, b.) Y. Bai, H. K. Desai, S. W. Pelletier, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 929 – 933.

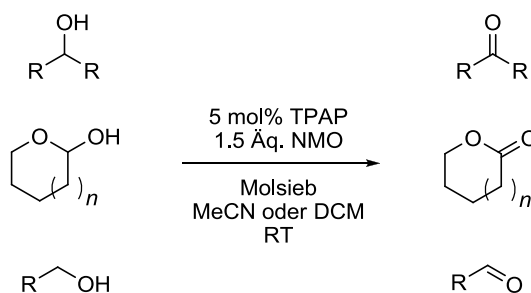
¹²⁵ M. H. Bickel, *Pharmacol. Rev.* **1969**, *21*, 325 – 355.

¹²⁶ OECD Existing Chemicals Database, "SIDS Initial Assessment Report For SIAM 22", zu finden unter http://webnet.oecd.org/hpv/ui/SIDS_Details.aspx?id=b927b43d-8e91-4ada-80e3-720d634e01c0, **2006**, letzter Aufruf: 30.02.2015.

¹²⁷ W. Berger, V. Kabrelian, M. Keck, J. Kressler, K. Herzog, D. Scheller, U. Mun Sang, B. Philipp, *Acta Polym.* **1990**, *41*, 25 – 31.

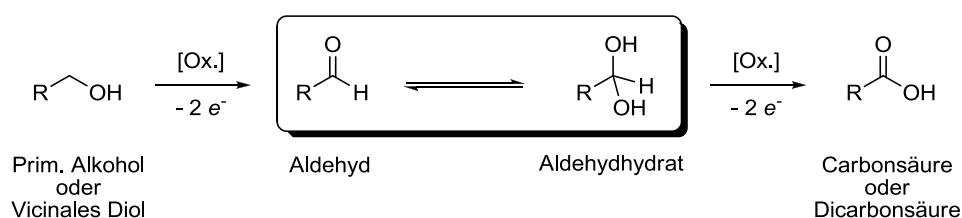
1.3.2 Ausgewählte Reaktionen mit *N*-Oxiden

Im Bereich der organischen Synthesechemie spielen *N*-Oxide als (Co-)Oxidationsmittel beispielsweise in der Upjohn-Dihydroxylierung von Alkenen mit katalytischen Mengen OsO_4 ¹²⁸ oder auch in der TPAP (Tetra-*N*-propylammoniumperruthenat) katalysierten Oxidation von Alkoholen oder Lactolen zu Aldehyden, Ketonen und Lactonen eine Rolle (**Schema 13**).¹²⁹



Schema 13: TPAP katalysierte Oxidation von Alkoholen und Lactolen mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO).

Eine Weiterentwicklung letzterer zur direkten Oxidation von primären Alkoholen zu Carbonsäuren und zur Glycolspaltung vicinaler Dirole zu den entsprechenden Dicarbonsäuren wurde von Schmidt und Stark im Jahr 2011 beschrieben (**Schema 14**).¹³⁰



Schema 14: Direkte Oxidation von primären Alkoholen oder vicinalen Diolen.

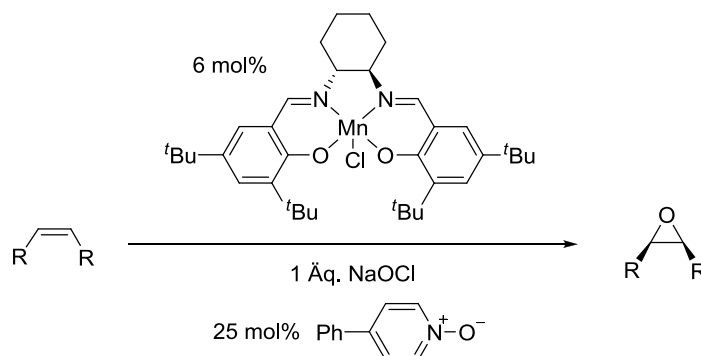
Dabei wird die Eigenschaft von *N*-Oxiden als guter Wasserstoffbrückenakzeptor zur Stabilisierung von Hydraten ausgenutzt. Liegt das Gleichgewicht zwischen dem intermediär entstehenden Aldehyd und seinem Hydrat auf Grund von Hydratstabilisierung auf Seiten des Hydrats, kann der nachfolgende Oxidationsschritt zur Carbonsäure erfolgen.

¹²⁸ V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973 – 1976.

¹²⁹ W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625 – 1627.

¹³⁰ a.) A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4164 – 4167, b.) A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5788 – 5791, c.) A.-K. C. Schmidt, Dissertation, Universität Leipzig, **2011**.

Im Rahmen der Dissertation von A. J. K. Roth wurde diese Eigenschaft umfangreich an einer Reihe von *N*-Oxiden untersucht und das Aldehyd/Hydrat-Verhältnis deutlich zugunsten des Hydrats gesteigert.¹³¹



Schema 15: Jacobsen-Epoxidierung mit 4-Phenylpyridin-*N*-oxid.

N-Oxide werden weiterhin in der asymmetrischen Katalyse als Lewis-Base zur Aktivierung von Organosilicium-Reagenzien¹³² oder beispielsweise auch bei der Jacobsen-Epoxidierung zur Koordination und damit Stabilisierung von Lewis-aciden Mn(III)- oder Mn(IV)-Oxo-Spezies eingesetzt (**Schema 15**). Dies ermöglicht kürzere Reaktionszeiten, höhere Enantioselektivitäten und Ausbeuten.¹³³

Abschließend seien noch thermische Umwandlungen von *N*-Oxiden genannt, zum einen die Cope-Eliminierung¹³⁴, zum anderen die Meisenheimer-Umlagerung (**Schema 16**).¹³⁵ Bei ersterer kommt es bei höheren Temperaturen nach Abstraktion eines β -Protons zur C-N-Bindungsspaltung und Bildung eines Alkens und Hydroxylamins.

Bei letzterer findet je nach *N*-Substituent eine [1,2]- oder [2,3]-Umlagerung statt, aus welcher *N,N,O*-trisubstituierte Alkoxyamine hervorgehen. Liegt beispielsweise ein Radikalstabilisierender Benzylsubstituent vor, kommt es nach homolytischer Spaltung der C-N-Bindung zur Rekombination der Radikale und damit zur 1,2-Umlagerung. Allylische Substituenten hingegen gehen eine sigmatrope [2,3]-Umlagerung ein (**Schema 16**).¹³⁶

¹³¹ A. J. K. Roth, Dissertation, Universität Hamburg, 2014.

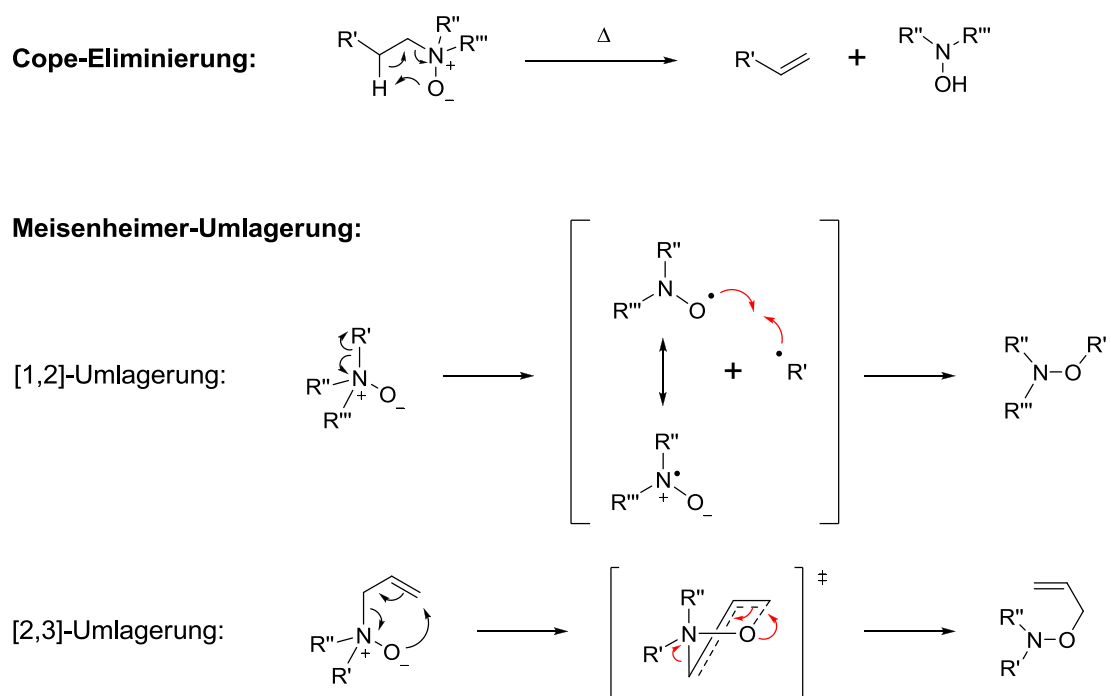
¹³² A. V. Malkov, P. Kočovský, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29 – 36.

¹³³ a.) L. Deng, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320 – 4323, b.) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4378 – 4380, c.) N. S. Finney, P. J. Pospisil, S. Chang, M. Palucki, R. G. Konsler, K. B. Hansen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1720 – 1723.

¹³⁴ A. C. Cope, T. T. Foster, P. H. Towle, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3929 – 3934.

¹³⁵ J. Meisenheimer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 1667 – 1677.

¹³⁶ L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam, 2009.



Schema 16: Cope-Eliminierung und Meisenheimer-[1,2] und [2,3]-Umlagerung.

2. Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit sollte die Entwicklung einer neuen *N*-Oxid-vermittelten Hydroxylierung von Arylboronsäuren/-estern sein. Es war vorgesehen, in einem ersten Teilprojekt ein allgemeingültiges und umfassendes Syntheseprotokoll zur substratschonenden Darstellung von Phenolen unter Verwendung von *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid (NMO) als Oxidationsmittel zu entwerfen und mechanistische Untersuchungen anzustellen.

Darüber hinaus sollte die Möglichkeit eines Einschrittverfahrens zum Aufbau der Arylborspezies und *in situ* Phenolsynthese untersucht werden. Hierfür waren Protokolle sowohl zur C-Halogen-, als auch C-H-Funktionalisierung von unterschiedlich substituierten Aromaten vorgesehen.

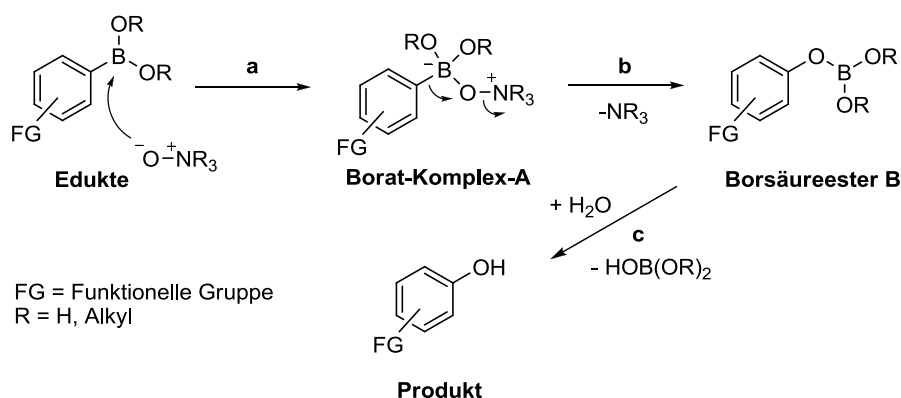
In einem dritten Teilprojekt sollte der Einsatz der entwickelten Methoden zur „*late-stage*“ Modifikation von Wirkstoffen untersucht und eine mögliche Anwendbarkeit der Methode auf hochfunktionalisierte, komplexere Moleküle demonstriert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 *N*-Oxid-vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäuren/-säureestern

3.1.1 Hintergrund und mechanistische Hypothese

Das unten dargestellte Reaktionsschema bildete die Arbeitshypothese für den ersten Teil der vorliegenden Dissertation. Demgemäß war vorgesehen, dass ein Sauerstoffdonor wie beispielsweise ein *N*-Oxid die Lewis-saure Elektronenmangelverbindung zunächst nucleophil angreifen und daraus ein intermediärer Borat-Komplex-A resultieren würde (**Schema 17, a**). Eine oxidative Umlagerung des Arylrests auf das *N*-Oxid-Sauerstoffatom würde zur Umpolung des Aromaten (**b**) und nach Hydrolyse zur Phenolbildung führen (**c**).



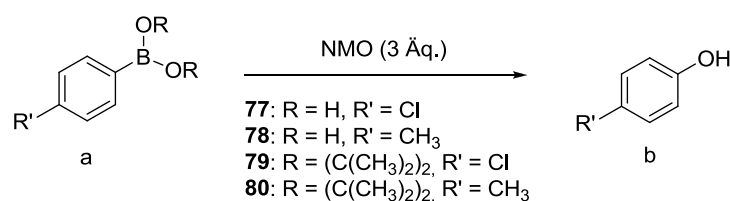
Schema 17: Mechanistische Hypothese zur oxidativen Hydroxylierung von Arylborospezies.

3.1.2 Eingangsexperimente und Lösungsmittel-Screening

Die oxidative Umwandlung von Arylboronsäuren/-estern in die entsprechenden Phenole mittels *N*-Oxiden wurde zunächst an den zwei Arylboronsäuren **77a** und **78a** als Testsubstrate untersucht. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) diente auf Grund seiner geringen Basizität, preiswerten Verfügbarkeit und nicht-toxischen Eigenschaften als Standardreagenz und wurde im Überschuss (3.0 Äq.) bei 80 °C mit den jeweiligen Verbindungen umgesetzt. Beide Testsubstrate zeigten innerhalb von einer Stunde vollständigen Umsatz zum entsprechenden *p*-Kresol bzw. *p*-Chlorphenol (**Tab. 4, Einträge 1, 6**).

Im nächsten Schritt wurde ermittelt, wie sich die Phenolbildung in Abhängigkeit vom Lösungsmittel verhält. Dazu wurden die erneut Boronsäuren **77a** und **78a** sowie deren Pinacolester **79a** und **80a** gemeinsam mit 3.0 Äq. NMO in diversen Lösungsmitteln umgesetzt (**Tab. 12**).

Tabelle 4: Lösungsmittel-Screening zur NMO-vermittelten Phenolsynthese ^a



| Arylboronsäuren | | | | | | Arylboronsäureester | | | | | |
|-----------------|-----------|---------------------------------|---------------------|--------|---------------------|---------------------|-----------|---------------------------------|---------------------|--------|---------------------|
| Nr. | Substrat | Lsgm. | T ^b [°C] | Dauer | Umsatz ^c | Nr. | Substrat | Lsgm. | T ^b [°C] | Dauer | Umsatz ^c |
| 1 | 77 | Dioxan | 80 | 25 min | vollständig | 12 | 79 | Dioxan | 80 | 40 min | vollständig |
| 2 | 77 | EtOAc | 80 | 45 min | vollständig | 13 | 79 | Toluol | 80 | 1 h | vollständig |
| 3 | 77 | DMSO | 80 | 1 h | moderat | 14 | 79 | DMF | 115 | 2 h | vollständig |
| 4 | 77 | Toluol | 80 | 25 min | vollständig | 15 | 79 | EtOAc | 80 | 40 min | vollständig |
| 5 | 77 | CH ₂ Cl ₂ | 50 | 1 h | gering | 16 | 79 | DMSO | 80 | 50 min | vollständig |
| 6 | 78 | Dioxan | 80 | 40 min | vollständig | 17 | 79 | CH ₂ Cl ₂ | 50 | 1 h | minimal |
| 7 | 78 | EtOAc | 80 | 55 min | vollständig | 18 | 80 | Dioxan | 60 | 6 h | gut |
| 8 | 78 | Toluol | 80 | 20 min | vollständig | 19 | 80 | Toluol | 110 | 2 h | vollständig |
| 9 | 78 | THF | 70 | 1 h | vollständig | 20 | 80 | DMF | 115 | 4 h | vollständig |
| 10 | 78 | DMSO | 80 | 1 h | moderat | 21 | 80 | EtOAc | 80 | 2 h | vollständig |
| 11 | 78 | CH ₂ Cl ₂ | 50 | 1 h | moderat | 22 | 80 | THF | 70 | 2 h | vollständig |
| | | | | | | 23 | 80 | CHCl ₃ | 65 | 2 h | moderat |
| | | | | | | 24 | 80 | CH ₂ Cl ₂ | 40 | 2 h | gering |
| | | | | | | 25 | 80 | - | 80 | 3 h | vollständig |

^a Reaktionsbedingungen: 0.1 mmol Maßstab, 0.2 M (1,4-Dioxan); ^b Ölbadtemperatur; ^c bestimmt mittels Dünnschicht-chromatographie und GC-MS.

Bemerkenswerterweise findet die Phenolbildung bei fast allen Experimenten unter vollständigem Umsatz in meist unter 2 h statt (**Tab. 4, Einträge 1 – 17**).

Dabei zeigt die Reaktion unabhängig von der Wahl des Lösungsmittels einen sehr sauberen Reaktionsverlauf. Es waren weder Kooxidantien oder Aktivierungsreagenzien notwendig, noch zeigten sich Nebenprodukte bzw. Verunreinigungen während des Prozesses. Ethylacetat, 1,4-Dioxan und Toluol erwiesen sich dabei auch im Hinblick auf weiterführende Experimente als die vielversprechendsten Lösungsmittel. Lediglich in DMF und den chlorierten Lösungsmitteln Chloroform und Dichlormethan ist die Phenolsynthese impraktikabel langsam (**Tab. 4, Einträge 5, 11, 14, 17, 20, 23, 24**). Es wird weiterhin deutlich, dass sowohl Boronsäuren als auch deren Pinacolester nahezu in gleichem Maße sehr gut umgesetzt werden können. Außerdem verläuft die Reaktion auch lösungsmittelfrei bei 80 °C mit vollständigem Umsatz (**Eintrag 25**).

3.1.3 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur

3.1.3.1 Theoretische Grundlagen

Die Reaktionsgeschwindigkeit r ist definiert als die Konzentrationsänderung Δc eines Reaktanten oder Produktes in einem bestimmten Zeitintervall Δt . Für eine Reaktion $A + B \rightarrow C + D$ gilt:

$$r = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = -\frac{\Delta[B]}{\Delta t} = \frac{\Delta[C]}{\Delta t} = \frac{\Delta[D]}{\Delta t} \quad (1)$$

Der direkte Zusammenhang zwischen Konzentration und Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Geschwindigkeitskonstante k beschrieben. Der mathematische Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und den Konzentrationen der Reaktionspartner lässt sich durch das Geschwindigkeitsgesetz beschreiben. Letzteres muss für jede Reaktion experimentell bestimmt werden und kann nicht aus der Reaktionsgleichung abgeleitet werden. Für die meisten Reaktionen aber gilt:

$$r = k \cdot [A]^m \cdot [B]^n \quad (2)$$

Aus der Summe der einzelnen Exponenten im Geschwindigkeitsgesetz resultiert die Reaktionsordnung der Gesamtreaktion.

Die Geschwindigkeitskonstante k ist durch die Arrhenius-Gleichung definiert und stellt den mathematischen Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und der Temperatur dar:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{RT}} \quad (3)$$

mit A = präexponentieller Faktor (reaktionsspezifisch)

E_A = Aktivierungsenergie

R = universelle Gaskonstante

T = Temperatur¹³⁷

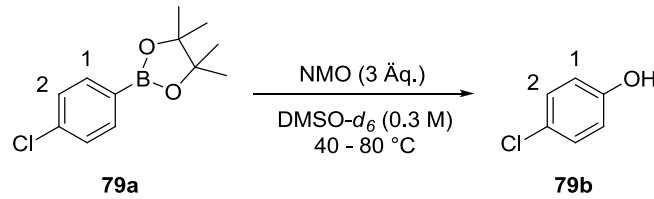
3.1.3.2 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur

Nachdem die vorherigen Untersuchungen bereits gezeigt haben, dass bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C schneller Umsatz zum Phenol stattfindet, sollte im Folgenden die Phenolbildung bei 60 °C und 40 °C näher untersucht werden. Hierzu wurde erneut Verbindung **79a** als Testsubstrat gewählt und mit einem Überschuss NMO (~3.0 Äq.) in drei Versuchsreihen über einen Zeitraum von 120 min einmal bei 40 °C, bei 60 °C und bei 80 °C umgesetzt (**Schema 18**). Für jede Reaktion wurde alle 5 min ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen (Messzeit eines Spektrums: $t = 1$ min) und 1,4-Dimethoxybenzol (DMB) als interner Standard verwendet. Exemplarisch ist im Folgenden der Reaktionsverlauf bei 40 °C anhand der aromatischen Protonen gezeigt, wobei zur besseren Übersicht das Standardsignal von DMB bei 6.84 ppm ausgeschnitten wurde (**Abb. 16**).

Während die erste Messung als Referenz bei Raumtemperatur erfolgte (**Abb. 16, t_1**), geben alle weiteren Spektren den Reaktionsverlauf bei 40 °C wieder (**t_{2-21}**). Wie zu erwarten, ist die Abnahme der Edukt- und Zunahme der Produktkonzentration zu sehen. Weiterhin wurde eine Peakverbreiterung der Eduktsignale und ein relativ konstantes Signal bei 7.32 ppm (**Abb. 16, Signal-3**) beobachtet. Die Integration aller Protonensignale im Verhältnis zum internen Standard ermöglicht eine genaue Konzentrationsbestimmung, welche im Folgenden graphisch in Abhängigkeit der Reaktionszeit für alle drei Messreihen aufgenommen wurde

¹³⁷ P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

(Abb. 17). Die Konzentration für den jeweiligen dritten Signalsatz wurde ebenfalls ermittelt und ist als Signal-3 in den jeweiligen Abbildungen dargestellt.



Schema 18: Darstellung von *p*-Chlorphenol bei 40, 60 und 80 °C.

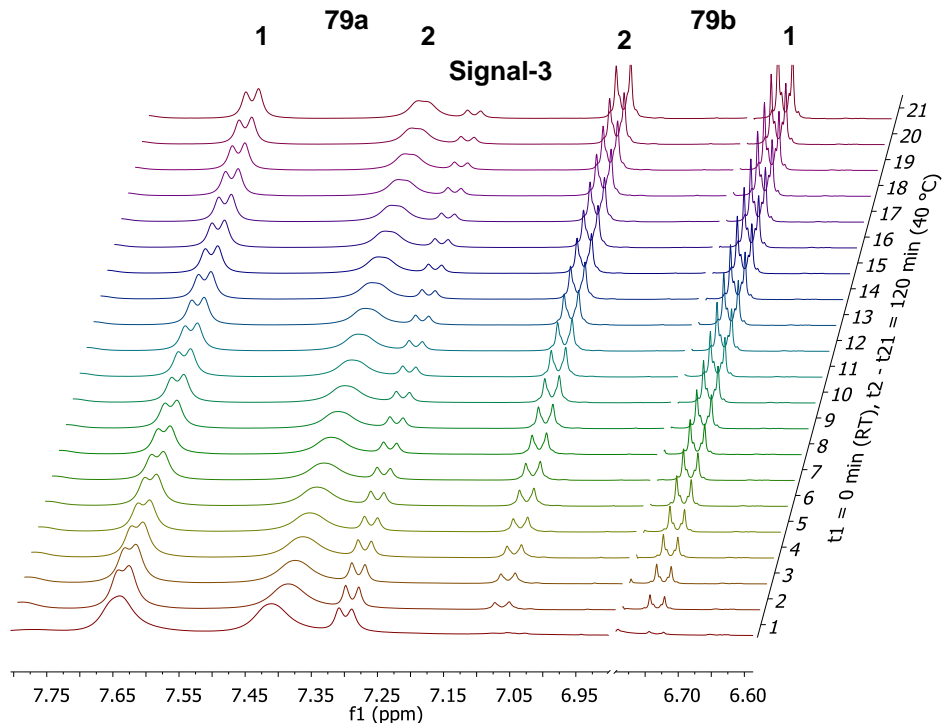
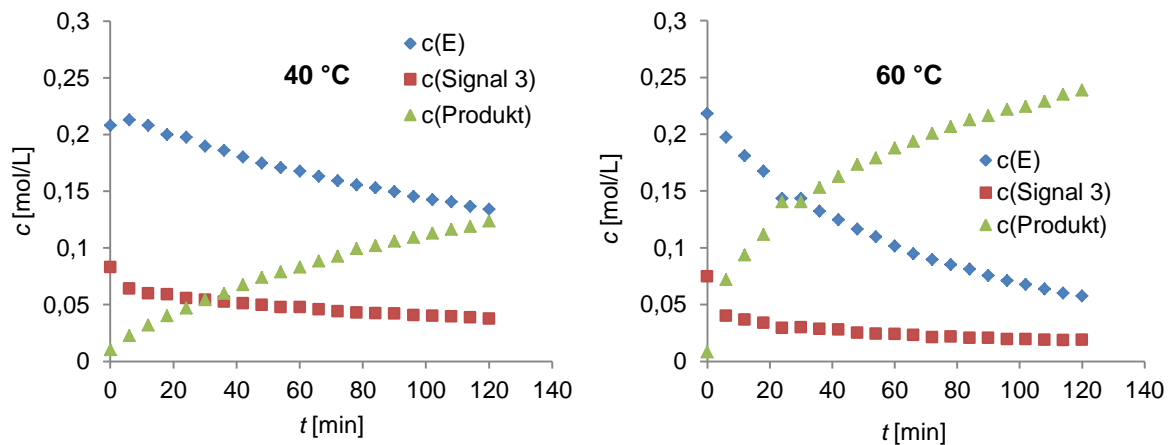


Abbildung 16: Reaktionsverlauf bei 40 °C über 120 min am Beispiel von Verbindung 79a.



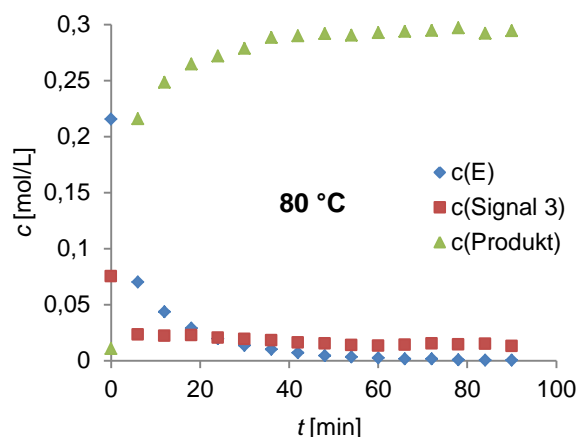


Abbildung 17: Konzentrationsänderungen über die Zeit bei 40, 60 und 80 °C ($c(E) = 0.3 \text{ M}$).

Da die Reaktion bereits bei Raumtemperatur unmittelbar nach Vermischung der Komponenten startet, beobachtet man für alle drei Messungen bei $t_I = 0$ schon eine minimale Produktkonzentration. Durch den direkten Vergleich der Konzentrationsverläufe ist erwartungsgemäß eine starke Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit zu erkennen. Während das Edukt/Produktverhältnis bei 40 °C erst nach 2 h gegen 1:1 geht, ist dies bei 60 °C bereits nach ca. 30 min der Fall und bei 80 °C sogar nach 6 min schon weit überschritten (**Abb. 17**). Nach 42 min ändert sich Letzteres nur noch marginal und die Konzentration nähert sich asymptotisch gegen Null an. Aus diesem Grund wurden nach 90 min keine weiteren Messungen für die 80 °C Reaktion durchgeführt.

Für die Durchschnittsreaktionsgeschwindigkeit r wurden nach Gleichung 1 die in Tabelle 5 aufgelisteten Werte erhalten. Die durch die Arrhenius-Gleichung (**Gl. 3**) beschriebene reaktionsspezifische Geschwindigkeitskonstante k wurde an späterer Stelle in den reaktionskinetischen Untersuchungen zur Bestimmung der Aktivierungsenergie ermittelt (s. Kap. 3.3.3).

Tabelle 5: Mittlere Reaktionsgeschwindigkeit r [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] $\cdot 10^{-4}$

| Eintrag | T [°C] | Ester (r_E) | NMO (r_{NMO}) | Phenol (r_P) | NMM (r_{NMM}) |
|---------|--------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | 40 | -13.31 | -12.08 | 10.30 | 10.14 |
| 2 | 60 | -20.30 | -18.05 | 19.90 | 20.07 |
| 3* | 80 | -33.39 | -36.09 | 32.70 | 32.58 |

*berechnet über 90 min.

Wie zu erwarten, nehmen die Eduktabbau- und Produktbildungsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur zu. Des Weiteren liegt die Spezies, die Signal-3 erzeugt (7.32 ppm),

bei allen drei Messungen bereits nach Zusammengeben der beiden Komponenten bei Raumtemperatur in hohen Konzentrationen vor ($c = 0.72 - 0.84 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Während sie bei 40 °C über den gesamten Zeitraum stetig abnimmt, ist der Abfall bei 60 °C und 80 °C zwischen $t_1 = 0$ und $t_2 = 6 \text{ min}$, also dem Hochheizen, sehr groß und die Konzentration verbleibt auf einem konstant niedrigen Niveau (**Abb. 17, roter Verlauf**). Eine Zunahme der Temperatur begünstigt also in hohem Maße den Umsatz der unbekanntes Spezies.

Zusammenfassend verdeutlichen die in Tabelle 6 gezeigten Ausbeuten, dass höhere Temperaturen erwartungsgemäß einen schnellen Umsatz herbeiführen und die bei 40 °C und 60 °C geführten Reaktionen keinen Vorteil gegenüber der Reaktion bei 80 °C liefern. In diesem Zusammenhang belegen die Experimente, dass die Reaktion robust gegenüber hohen Temperaturen ist und auch bei 80 °C keinerlei Zersetzung, sondern sehr sauberer Umsatz beobachtet wird.

Tabelle 6: Temperaturabhängige Phenol ausbeuten bei 40, 60 und 80 °C ^a

| Eintrag | T [°C] | Ausbeute [%] ^b | | | | |
|---------|--------|---------------------------|--------|--------|--------|---------|
| | | 6 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| 1 | 40 | 8 | 18 | 28 | 36 | 42 |
| 2 | 60 | 24 | 46 | 62 | 71 | 78 |
| 3 | 80 | 71 | 92 | 96 | 97 | - |

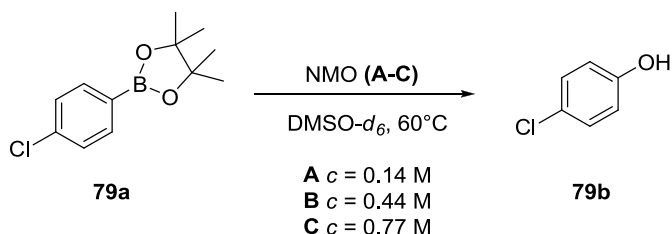
^a Reaktionsbedingungen: 0.21 mmol *p*-Chlorphenylboronsäurepinacolester + 0.5 mmol NMO in 0.7 mL DMSO-*d*₆ (0.3 M); ^b Berechnet per ¹H-NMR-Spektroskopie, DMB-Lösung als Standard.

3.1.4 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Reaktanten-Konzentrationen

3.1.4.1 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der NMO-Konzentration

Der mathematische Zusammenhang zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Reaktantenkonzentration wurde bereits im Kapitel 3.1.3.1 erläutert (**Gl. 1 & Gl. 2**). Demnach kann durch eine Erhöhung der Reaktantenkonzentration (NMO und Arylboronsäureester) auch eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit für die Gesamtreaktion erwartet werden. Weil sich der Reaktionsverlauf bei 60 °C gut verfolgen ließ, wurden die folgenden Experimente auch bei dieser Temperatur durchgeführt. Als Testsubstrat wurde wie bei den vorherigen

Untersuchungen Verbindung **79a** verwendet. In zwei zusätzlichen Versuchsreihen wurde die Reaktion in einer 0.14 M (0.5 Äq.) und in einer 0.44 M (1.5 Äq.) NMO-Lösung mit jeweils 1.0 Äq. Edukt (0.21 mmol, 0.3 M) unter Verwendung von DMB als Standard ausgeführt (**Schema 19, A, B**).



Schema 19: Darstellung von *p*-Chlorphenol bei unterschiedlichen NMO-Konzentrationen.

Zur Auswertung standen weiterhin die Daten der temperaturabhängigen Messung bei 60 °C zur Verfügung (0.77 M, 2.6 Äq.). Über einen Zeitraum von $t = 120 \text{ min}$ wurden erneut jeweils zwanzig $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ($t_{\text{Messzeit}} = 1 \text{ min}$) aufgenommen, die Signale integriert und ausgewertet. Dargestellt ist der Phenol-Konzentrationsverlauf über die Zeit (**Abb. 18**). Die teilweise auftretenden Ausreißer in den Funktionen sind vermutlich Folge von Inhomogenitäten des Magnetfeldes während einzelner $^1\text{H-NMR}$ -Messungen, die durch das Shimmen nicht behoben wurden und auch im Nachhinein durch Grundlinienkorrektur nicht beseitigt werden konnten.

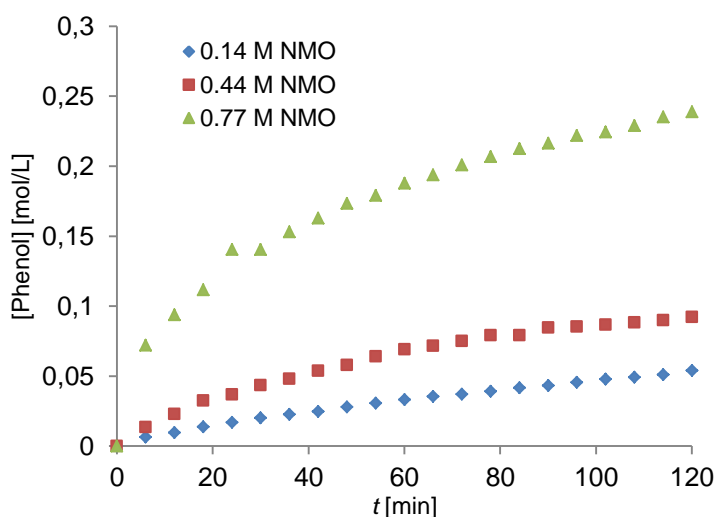


Abbildung 18: Phenolkonzentrationen über die Zeit bei unterschiedlichen NMO-Konzentrationen.

Die Kurvenverläufe aus Abbildung 18 und die in Tabelle 7 aufgelisteten Werte für die mittleren Reaktionsgeschwindigkeiten veranschaulichen, dass diese bei gleicher Ester-Konzentration mit steigender NMO-Konzentration deutlich zunimmt.

Tabelle 7: Mittlere Reaktionsgeschwindigkeit r [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] $\cdot 10^{-4}$

| Eintrag | [NMO] [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$] | Ester (r_E) | NMO (r_{NMO}) | Phenol (r_P) | NMM (r_{NMM}) |
|---------|--|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | 0.14 (0.5 Äq.) | -5.34 | -4.36 | 4.50 | 4.44 |
| 2 | 0.44 (1.5 Äq.) | -9.46 | -9.32 | 7.67 | 8.14 |
| 3 | 0.77 (2.6 Äq.) | -20.30 | -18.05 | 19.90 | 20.07 |

Die Ausbeuten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: NMO-konzentrationsabhängige Ausbeuten bei 60 °C ^a

| Eintrag | [NMO] [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$] | Ausbeute [%] ^b | | | | |
|---------|--|---------------------------|--------|--------|--------|---------|
| | | 6 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| 1 | 0.14 | 2 | 7 | 11 | 14 | 18 |
| 2 | 0.44 | 5 | 15 | 23 | 28 | 31 |
| 3 | 0.77 | 24 | 46 | 62 | 71 | 78 |

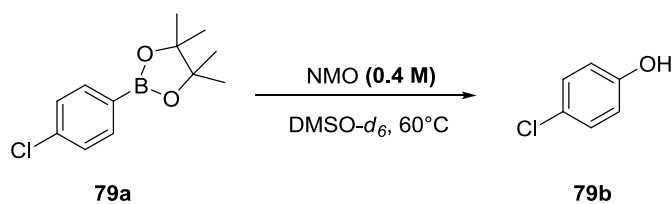
^a Reaktionsbedingungen: 0.21 mmol *p*-Chlorphenylboronsäurepinacolester in 0.7 mL DMSO-*d*₆ (0.3 M);

^b Ermittelt per ¹H-NMR-Spektroskopie, DMB-Lösung als Standard.

3.1.4.2 Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Boronsäureester-Konzentration

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Reaktionsgeschwindigkeit eindeutig von der NMO-Konzentration abhängig ist, sollte weiterhin der Einfluss der Esterkonzentration bei gleichbleibender NMO-Konzentration untersucht werden. Hierzu wurden die in Tabelle 9 gezeigten Experimente durchgeführt. Leider unterlagen die NMO-Konzentrationen dabei leichten Schwankungen, welche auf den Abwiegeprozess und der starken Hygroskopie des NMO zurückzuführen ist. Gezeigt sind die Konzentrationsverläufe der beiden Ausgangsstoffe Ester und NMO, des Produktes Phenol sowie die Phenol ausbeuten über 120 min (**Abb. 19**).

Tabelle 9: Boronsäureester-konzentrationsabhängige Experimente ^a



| Eintrag | [Ester] [mol·L ⁻¹] | [NMO] [mol·L ⁻¹] |
|---------|--------------------------------|------------------------------|
| 1 | 0.15 (0.35 Äq.) | 0.42 |
| 2 | 0.30 (0.67 Äq.) | 0.44 |
| 3 | 0.53 (1.20 Äq.) | 0.42 |

^a Reaktionsbedingungen: Durchgeführt in 0.7 mL DMSO-*d*₆ mit DMB-Lösung als Standard.

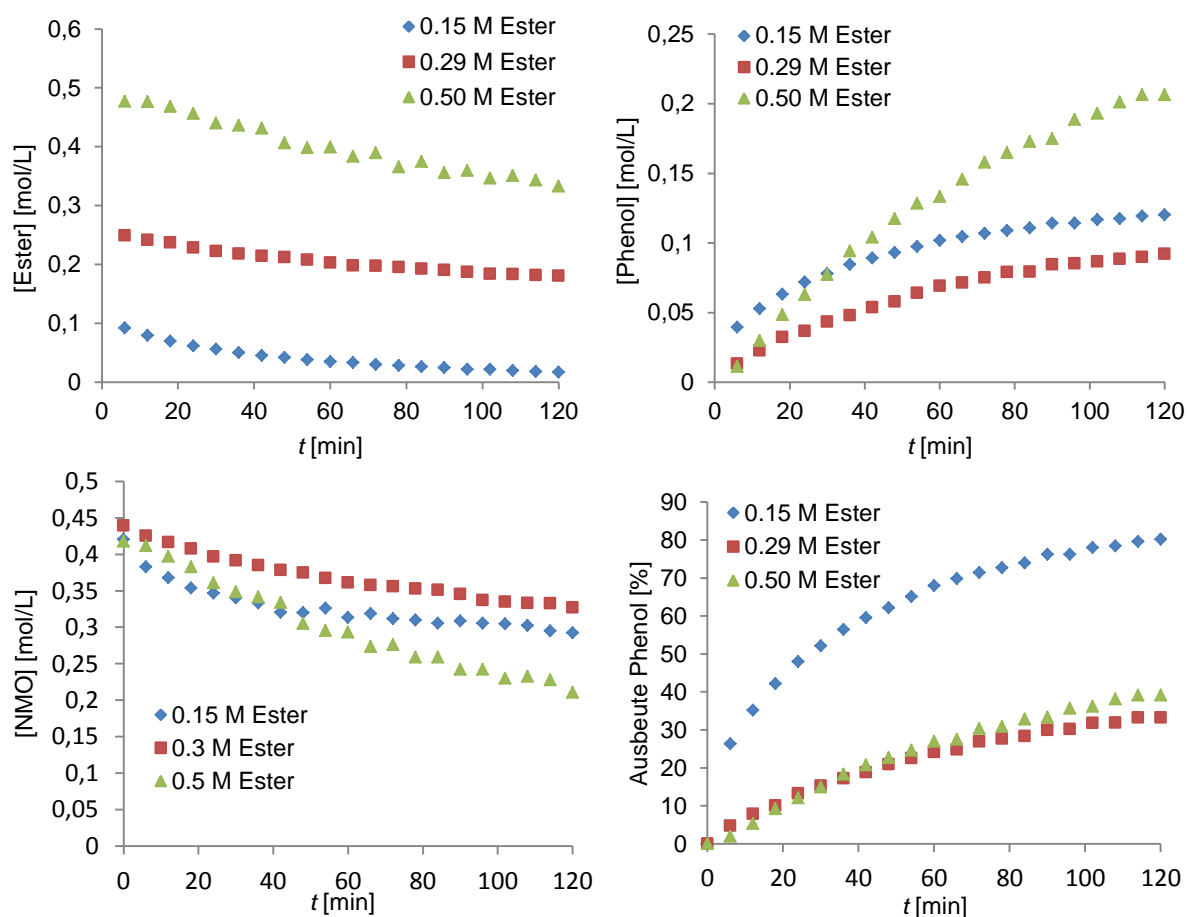


Abbildung 19: Konzentrationsverläufe und Ausbeuten gegen die Zeit.

Es wird deutlich, dass sich die Kurvenverläufe der Reaktionen mit Ester-Unterschusskonzentration sehr ähneln (**Abb. 19, blau und rot**) und auch die mittleren Reaktionsgeschwindigkeiten für den Esterumsatz sowie der Phenol- und NMM-Bildung

nahezu identisch sind (**Tab. 10**). Dadurch liegt die Phenol-Ausbeute der Reaktion mit $c = 0.15$ M nach 120 min bei 80 % (Ester/NMO, ~1:3), die der Reaktion mit $c = 0.30$ M jedoch nur bei 31 % (Ester/NMO, 1:1.5) (**Abb. 19, u.**).

Tabelle 10: Mittlere Reaktionsgeschwindigkeit r [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$] $\cdot 10^{-4}$

| Eintrag | [Ester] [$\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$] | Ester (r_E) | NMO (r_{NMO}) | Phenol (r_P) | NMM (r_{NMM}) |
|----------|--|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | 0.15 (0.35 Äq.) | -10.83 | -10.70 | 10.01 | 10.28 |
| 2 | 0.30 (0.67 Äq.) | -9.46 | -9.75 | 7.67 | 8.14 |
| 3 | 0.53 (1.26 Äq.) | -16.52 | -17.43 | 16.25 | 16.45 |

Während die Werte aus den Einträgen **1** und **2** darauf hindeuten, dass die Variation der Esterkonzentration bei gleichzeitig größerer NMO-Überschusskonzentration keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben, kann dies für die Reaktion mit Ester-Überschusskonzentration nicht gelten. Hier sind die mittleren Reaktionsgeschwindigkeiten mehr als doppelt so hoch und es wurden nach 120 min 50 % des eingesetzten NMO zu 47 % NMM umgesetzt, im Gegensatz zu 31 und 26 % umgesetzten NMO zu 29 und 22 % NMM der Einträge **1** und **2** (**Tab. 10, Eintrag 3**).

Daraus ergibt sich, dass die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit sowohl von der NMO- als auch der Boronsäureester-Konzentration abhängig ist und eine Reaktionsordnung zweiter Ordnung bezüglich der Edukte wahrscheinlich ist. Weiterführende Untersuchungen zur Kinetik der Reaktion sind in Kapitel 3.3 beschrieben.

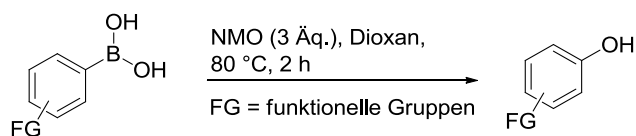
3.1.5 NMO-vermittelte Phenolsynthese – Syntheseprotokolle und Anwendungen

3.1.5.1 Phenolsynthese aus Arylboronsäuren

Das aus den vorhergehenden Untersuchungen resultierende und allgemeingültige Syntheseprotokoll wurde im Folgenden zum Erstellen einer Produktbibliothek angewendet (**Tab. 11**). Wie daraus ersichtlich, wurden eine Überschusskonzentration NMO (3.0 Äq.), 1,4-Dioxan als Lösungsmittel und eine Reaktionstemperatur von 80 °C als optimale Reaktionsbedingungen gewählt und diesen eine Reihe unterschiedlich funktionalisierter Arylboronsäuren unterworfen.

Die Ergebnisse zeigen, dass höchst unterschiedlich funktionalisierter Boronsäuren in die entsprechenden Phenole in meist guten bis sehr guten Ausbeuten erfolgreich überführt und als solche isoliert werden konnten. Sowohl Derivate mit elektronenziehenden, als auch -schiebenden Substituenten reagierten dabei in gleichem Maße gut. Aus Gründen der Löslichkeit wurde in einigen Experimenten Ethanol als Additiv (Anmerkung ^c) oder DMSO als Lösungsmittel verwendet (Anmerkungen ^{f, h, i}), was ebenfalls zu keinerlei Beeinträchtigung führte. Die sehr milden Reaktionsbedingungen ermöglichen auch den Zugang zu einer Reihe oxidationsempfindlicher Verbindungen, wie Phenol **81** mit einer tertiären, benzylichen C-H-Bindung (**Tab. 11, Eintrag 2**) sowie Sulfid **89** und 4-Formylphenol **90** (**Einträge 11, 12**). Hier wurden weder die Sulfoxid- noch die Carbonsäurebildung beobachtet. Auch das sterisch anspruchsvollere *o,o*-Dimethylphenol **63** wurde in einer guten Ausbeute von 82 % erhalten (**Tab. 11, Eintrag 3**). Erwähnenswert sind ferner die guten bis sehr guten Ausbeuten für diverse Arylhalogenide (**Einträge 4 – 7, 10**), sowie die Sulfonamide **93** und **94** (**Einträge 15, 16**). Die Isolierung Ersterer erwies sich in einigen Fällen aufgrund ihrer niedrigen Siedepunkte als problematisch, so konnte Verbindung **88** (**Eintrag 10**) trotz vollständigen Umsatzes nur mit 15 % isolierter Ausbeute erhalten werden. Ähnliche Ausbeuteverluste wurden für die Verbindungen **84** und **85** (**Einträge 6, 7**) beobachtet. Des Weiteren konnte eine olefinische- und zwei Heteroarylboronsäuren erfolgreich umgesetzt werden (**Einträge 20, 22, 23**). Aus ersterer lässt sich der Aldehyd **101**, im Fall des Benzothiophenderivates das Benzothiophenons **98** über das gebildete Enol darstellen.

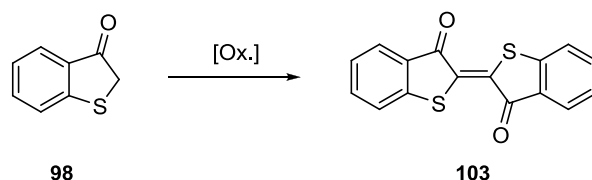
Tabelle 11: Phenolsynthese aus funktionalisierten Arylboronsäuren ^a



| Nr. | Produkt | Ausbeute [%] ^b | Nr. | Produkt | Ausbeute [%] ^b | Nr. | Produkt | Ausbeute [%] ^b |
|------------------|---------|---------------------------|-------------------|---------|---------------------------|-------------------|---------|---------------------------|
| 1 | | 85 | 9 ^f | | 77 | 17 ^h | | 92 |
| 2 ^c | | 92 | 10 ^{g,h} | | 15 | 18 | | 60 |
| 3 | | 82 | 11 ^c | | 96 | 19 | | 34 |
| 4 | | 89 | 12 ^c | | 75 | 20 ⁱ | | 54 |
| 5 ^d | | 99 | 13 ^e | | 75 | 21 ^j | | 57 |
| 6 ^d | | 74 | 14 | | 90 | 22 ^k | | 77 |
| 7 ^d | | 78 | 15 | | 94 | 23 ^l | | 95 |
| 8 ^{c,e} | | 78 | 16 | | 72 | 24 ^{k,m} | | 40 |

^a Bedingungen: 0.5 – 2.0 mmol Maßstab; Konzentrationen von 0.1 – 0.2 M; ^b isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c 20 vol% EtOH als Kosolvent; ^d ausgeführt bei 100 °C; ^e ausgeführt unter Argon-Atmosphäre; ^f ausgeführt in DMSO, bei 120 °C; ^g 100 % Umsatz nach DC-Kontrolle, flüchtige Verbindung; ^h ausgeführt in DMSO, bei 120 °C, Reaktionszeit: 5 h; ⁱ ausgegangen von Benzo[b]thien-3-ylboronsäure; ^j ausgegangen von Benzo[c][1,2]oxaboro-1(3H)-ol; ^k ausgeführt in DMSO bei 110 °C (1 M), Reaktionszeit: 4 h; ^l ausgegangen von (E)-Tetradec-1-en-1-ylboronsäure; ^m + 13 % Methylsalicylat **102**.

Während der Bildung von **98** trat eine tief violette Färbung der Reaktionslösung auf, welche sich möglicherweise mit der Bildung des rosa, violetten Farbstoffes Thioindigo **103** unter den leicht oxidativen Bedingungen erklären lässt (**Schema 20**). Allenmark *et al.* beschreiben dessen Bildung als Nebenprodukt bei der Sulfoxidierung von Verbindung **98** mittels Chlorperoxidase und Wasserstoffperoxid.¹³⁸



Schema 20: Schematische Darstellung der oxidativen Bildung von Thioindigo.

8-Hydroxychinolin **100**, welches aufgrund diverser chemisch-medizinischen Eigenschaften, wie z.B. seiner antimikrobiellen oder antineurodegenerative Aktivität ein wertvolles Produkt darstellt, wurde in guten 77 % Ausbeute erhalten (**Eintrag 22**).¹³⁹ Weiterhin sei noch auf Salicylalkohol **99** (**Eintrag 21**) verwiesen, welcher aus der cyclischen, benzylichen Boronsäure synthetisiert wurde. Interessanterweise stellte Methylsalicylat **102** mit 13 % Ausbeute neben 40 % isolierter Salicylsäure **20** nur das Mindermengenprodukt dar (**Eintrag 24**). Offensichtlich kam es unter den gewählten Bedingungen zur Esterhydrolyse.

3.1.5.2 Darstellung von Arylboronsäureestern und Kalium-Aryltrifluorboraten

Im nächsten Schritt wurden Ausgangsverbindungen für die Phenoldarstellung ausgehend von Boronsäureestern und Kaliumsalzen der Aryltrifluorborate synthetisiert. Zu den vorrätigen oder gekauften Boronsäurepinacolestern (BPin) wurden ergänzend zwei neue Pinacolester und zusätzlich einige Boronsäureneopentylglycolester (BNpg) hergestellt. Sie wurden analog dem Protokoll von Koolmeister *et al.* durch Dehydratisierung der entsprechenden Boronsäuren mit Pinacol bzw. Neopentylglycol dargestellt (**Tab. 12**).¹⁴⁰ Anstelle von Diethylether oder lösungsmittelfreien Protokollen¹⁴¹ wurde Dichlormethan als Lösungsmittel

¹³⁸ S. G. Allenmark, M. A. Andersson, *Chirality* **1998**, *10*, 246 – 252.

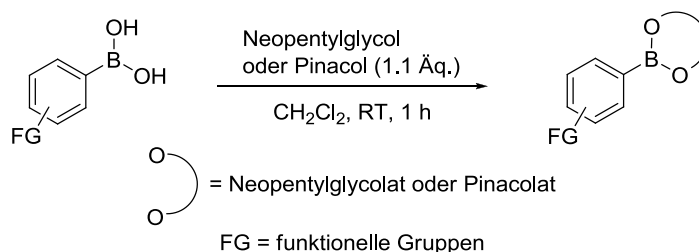
¹³⁹ V. Prachayasittikul, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul, *Drug Des. Dev. Ther.* **2013**, *7*, 1157 – 1178.

¹⁴⁰ T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5965 – 5968.

¹⁴¹ M. Schnürch, M. Holzweber, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Green Chem.* **2007**, *9*, 139 – 145.

verwendet. Es wurden mit Ausnahme der Verbindungen **106**, **108** und **114** (Tab. 12, Einträge **3**, **5**, **12**) grundsätzlich gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt. Dabei fallen vor allem die Heterocyclen positiv ins Auge. Die moderaten Ausbeuten von **106** und **108** sind auf Verunreinigungen der Ausgangsmaterialien zurückzuführen. Die Produkte der Einträge **7 – 9** wurden an dieser Stelle zunächst nicht für die Phenolsynthese eingesetzt, sondern fanden zu einem späteren Zeitpunkt in der Eintopfsynthese Anwendung (s. Kap. 3.5). Ähnlich verhält es sich für die Pinacolester **79a** und **114**, die unter anderem für mechanistische Untersuchungen in Kapitel 3.2 eingesetzt wurden. Zusammenfassend konnten nahezu alle Verbindungen in exzellenten Ausbeuten und hoher Reinheit isoliert und charakterisiert werden.

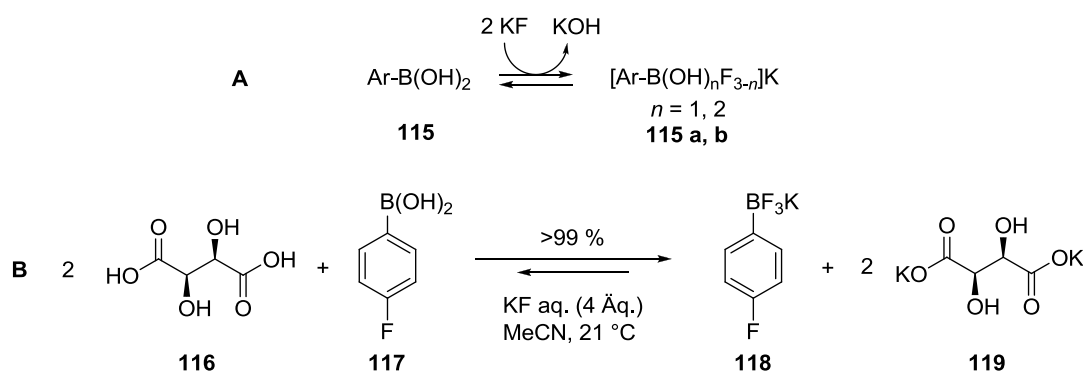
Tabelle 12: Darstellung von Arylboronsäureestern^a



| Eintrag | Produkt ^b | Ausbeute [%] ^c | Eintrag | Produkt ^b | Ausbeute [%] ^c |
|---------|----------------------|---------------------------|---------|----------------------|---------------------------|
| 1 | 104 | 90 | 7 | 110 | 94 |
| 2 | 105 | 94 | 8 | 111 | 92 |
| 3 | 106 | 57 | 9 | 112 | 96 |
| 4 | 107 | 99 | 10 | 79a | 85 |
| 5 | 108 | 79 | 11 | 113 | 85 |
| 6 | 109 | 97 | 12 | 114 | 73 |

^a Bedingungen: 1 – 4 mmol Maßstab, Konzentration: 0.2 M; ^b Npg = Neopentylglycol, Pin = Pinacol; ^c isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Bei der Darstellung der Trifluorborate wurde sich an einem Protokoll von G. C. Lloyd-Jones *et al.* aus dem Jahr 2012 orientiert.¹⁴² Große Vorteile dieser Methode gegenüber der üblichen Prozedur mit dem Kaliumsalz der Flusssäure KHF_2 ¹⁴³ sind die äußerst milden und vor allem unbedenklichen Reaktionsbedingungen. So wird auf die Verwendung toxischen Fluorwasserstoffs verzichtet und Standardglasgeräte können ohne Verätzungserscheinungen eingesetzt werden. Der Prozess beruht dabei auf dem sich unmittelbar einstellenden Gleichgewicht zwischen Boronsäure und wässriger KF-Lösung hin zu den gemischten Spezies **115a** und **b** (**Schema 21, A**).¹⁴²



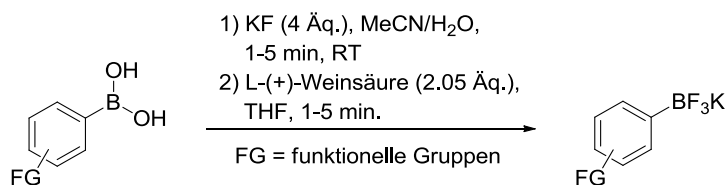
Schema 21: A: Gleichgewicht zwischen Boronsäure **115** und den gemischten Spezies **115a** und **b**.

B: Synthese von Aryltrifluorboraten anhand des Beispiels von *p*-Fluorphenylboronsäure **117**.

Darauffolgende Zugabe äquimolarer Mengen einer milden organischen Säure, wie beispielsweise Weinsäure **116**, führt zur Bildung des gewünschten Kaliumtrifluorborats **118** und des stöchiometrischen an- und ausfallenden Kaliumtartrats **119** (**Schema 21, B**). Durch einfache Filtration und Evaporation im Anschluss sind die kristallinen Zielsubstanzen zugänglich. Auf diese Weise wurden zwei Zielverbindungen in guten Ausbeuten synthetisiert (**Tab. 13**) und vollständig unter anderem mittels ^{11}B - und ^{19}F -NMR-Spektroskopie charakterisiert.

¹⁴² A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385 – 9288.

¹⁴³ a.) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020 – 3027, b.) S. Darses, G. Michaud, Jean-Pierre Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875 – 1883.

Tabelle 13: Synthese von Kalium-Aryltrifluorboraten ^a

| Eintrag | Produkt | Ausbeute [%] ^b |
|---------|---------|---------------------------|
| 1 | 120 | 83 |
| 2 | 121 | 88 |

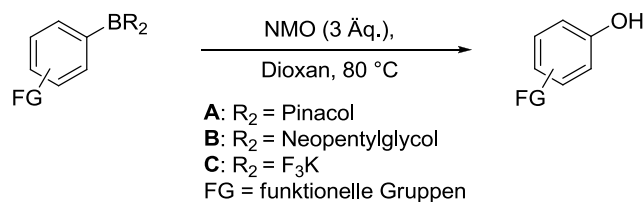
^a Bedingungen: 1 mmol Maßstab, Konzentration: 0.17 M; ^b isolierte Ausbeute nach Filtration und Trocknen am Hochvakuum.

3.1.5.3 Phenolsynthese aus Arylboronsäureestern und Kalium-Aryltrifluorboraten

Die somit verfügbaren Boronsäureester und Trifluorborate wurden den Reaktionsbedingungen der unter Kapitel 3.1.5 entwickelten Methode unterworfen, um das Spektrum der Ausgangsverbindungen zu erweitern. Darunter zählte erneut eine Reihe unterschiedlich funktionalisierter Substrate wie beispielsweise ein Anilinderivat, ein Nitril oder auch eine Carbonsäure (**Tab. 14, Einträge 6 – 8**); erwähnenswert außerdem sowohl je ein Derivat der Chinolin-, Pyridin-, Pyrimidin- und Pyrrol-Heteroaromaten (**Einträge 9, 12, 14, 15, 17**) als auch ein Furan- und Benzofuranderivat (**Einträge 10 & 13**). Dabei bereitete die Detektion und Isolierung einiger dieser Produkte Schwierigkeiten. So zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle der 4-Hydroxypyridin bzw. 4-Pyridinon **127** Synthese (Gleichgewicht liegt auf Seiten der tautomeren Ketoform¹⁴⁴) zwar den Umsatz des Startmaterials, doch konnte das Produkt auch nach Massenanalyse per GC-MS nicht gefunden und isoliert werden (**Eintrag 9**). Im Fall des Boc-geschützten Pyrrolidonderivats **131** wurde ebenfalls 100 % Umsatz festgestellt, jedoch konnten die isolierten Fraktionen nicht dem gewünschten Produkt zugeordnet werden.

¹⁴⁴ a.) A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, 6, 1294 – 1304, b.) P. Beak, J. B. Covington, J. M. Zeigler, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 177 – 178.

Tabelle 14: Phenolsynthese aus Arylboronsäureestern und Aryltrifluorboraten ^a



| Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b | Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|------------------|------------|-----------|---------------------------|-----------------|------------|-----------|---------------------------|
| 1 ^{c,d} | 78b | 25 | 84 | 11 ^c | 101 | 2 | 85 |
| 2 ^c | 67 | 2 | 87 | 12 ^g | 129 | 5 | 84 |
| 3 ^c | 122 | 2 | 96 | 13 ^g | 130 | 4 | n.i. |
| 4 ^c | 79b | 1.5 | 94 | 14 ^g | 131 | 0.5 | n.i. |
| 5 ^c | 123 | 2 | 90 | 15 ^g | 132 | 1.5 | 85 |
| 6 ^{c,e} | 124 | 2 | 77 | 16 ^g | 98 | 7 | 62 |
| 7 ^c | 125 | 2 | 92 | 17 ^g | 133 | 4 | 90 |
| 8 ^{c,f} | 126 | 2 | 96 | 18 ^h | 39 | 22 | 97 |
| 9 ^c | 127 | 4 | n.i. | 19 ^h | 134 | 9 | 92 |
| 10 ^c | 128 | 24 | n.i. | 20 ^h | 135 | 3 | 64 |

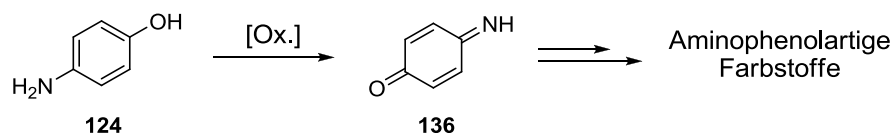
^a Bedingungen: (A) 0.5 – 1.5 mmol Maßstab, 0.1 – 0.2 M; (B) 0.5 mmol Maßstab, 0.2 M; (C) 0.2 – 1.0 mmol Maßstab, 0.2 M; ^b isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; n.i. = nicht isoliert; ^c Pinacolester (A) als Substrat eingesetzt; ^d Reaktion bei 40 °C ausgeführt; ^e Reaktion unter Argon Atmosphäre ausgeführt; ^f Reaktion in EtOAc durchgeführt; ^g Neopentylglycolester (B) als Substrat eingesetzt; ^h Kalium-Trifluorborat (C) als Substrat eingesetzt.

Demgegenüber schien sich 3-Hydroxyfuran bzw. 3-Furanon (Keto-Enol-Tautomerie¹⁴⁵) (**Eintrag 10**) unter den gewählten Bedingungen gar nicht zu bilden. Selbst nach 24 h konnte in einer GC-MS Probe nur Edukt nachgewiesen werden. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels zu Toluol oder Ethylacetat lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Ebenfalls nicht isoliert wurde Benzofuran-2-ol **130**. Zwar wurde das Startmaterial vollständig umgesetzt, doch gelang es per Säulenchromatographie nicht eine reine Fraktion zu isolieren. Ein ¹H-NMR-Spektrum ließ lediglich den Schluss zu, dass zwar eine verunreinigte Benzofuranspezies vorlag, diese aber aufgrund fehlender Signale einer α -Methylengruppe zumindest nicht einem möglichen Benzofuran-2-on zugewiesen werden konnte. Ein Eduktreferenzspektrum lieferte ebenfalls keine Übereinstimmung.

Des Weiteren wurde 4-Phenoxyphenol **135** mit moderaten 64 % Ausbeute und [1,1'-Biphenyl]-2-ol **134** in sehr guten 92 % Ausbeute aus dem Kaliumsalz erhalten.

Erfreulicherweise wurden nahezu alle anderen Ausgangsverbindungen in meist exzellenten Ausbeuten umgesetzt und die Produkte anschließend charakterisiert. Beispielsweise wurden die Heterocyklen 5-Hydroxychinolin **132**, 3-Hydroxypyridin **133** oder auch 5-Hydroxypyrimidin **129** erfolgreich dargestellt sowie Tetradecanal **101** aus dem entsprechenden Vinylboronsäureester in ähnlich guter Weise wie selbiges aus der Boronsäure (**Tab. 11, Eintrag 23**) erhalten. Und trotz tiefer Rot-/Violett-färbung des Reaktionsgemisches wurde 4-Aminophenol **124**, Grundbaustein und/oder Zwischenstufe der Paracetamolsynthese¹⁴⁶, in guten 77 % Ausbeute synthetisiert. Die leicht basischen, oxidativen Bedingungen lassen in diesem Zusammenhang die Bildung des *p*-Benzochinonimins **136** und farbiger Folgeprodukte in geringen Mengen als wahrscheinlich erscheinen (**Schema 22**).¹⁴⁷



Schema 22: Schematische Darstellung der oxidativen Bildung von *p*-Benzochinonimin **136**.

¹⁴⁵ B. Capon, F.-C. Kwok, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5346 – 5356.

¹⁴⁶ F. Ellis, *Paracetamol: a curriculum resource*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2002**.

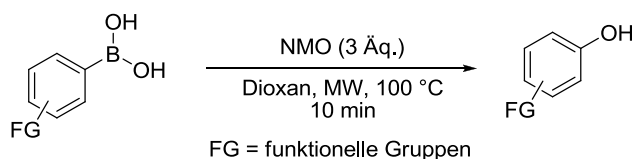
¹⁴⁷ a.) P. Person, A. Fine, *J. Histochem. Cytochem.* **1961**, *9*, 190 – 196, b.) R. G. Hafermann, S. R. Crouch, *Talanta* **1989**, *36*, 261 – 269, c.) L. Lerner, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *115*, 9901 – 9910.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die entwickelte Methode auch auf die Ester und Trifluorborate der Arylboronsäuren in äußerst effektiver Weise übertragen lässt und sich auch über diese eine ganze Reihe synthetisch wertvoller Phenole darstellen lässt.

3.1.5.4 Mikrowellen-gestützte Phenolsynthese aus Arylboronsäuren

Durch die positiven Ergebnisse bestätigt, sollte als nächstes untersucht werden, ob sich die entwickelte Methode zur Mikrowellenanwendung eignet. Für eine Vielzahl an konventionellen, literaturbekannten Synthesen und Namensreaktionen wurden Mikrowellenprotokolle entwickelt und die Reaktionsgeschwindigkeiten auf diese Weise in vielen Fällen deutlich erhöht.

Tabelle 15: Mikrowellengestützte Phenolsynthese aus Arylboronsäuren ^a



| Eintrag | Produkt | Ausbeute [%] ^b | Eintrag | Produkt | Ausbeute [%] ^b |
|---------|------------|---------------------------|---------|------------|---------------------------|
| 1 | 137 | n.b. ^c | 5 | 140 | 77 ^d |
| 2 | 88 | n.b. ^c | 6 | 91 | 88 |
| 3 | 138 | 52 ^{c,d} | 7 | 141 | 94 |
| 4 | 139 | 58 ^{c,d} | 8 | 98 | 64 |

^a Bedingungen: 0.5 mmol Maßstab, 250 μ L Dioxan (2 M); ^b isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c 100 % Umsatz nach DC-Kontrolle, flüchtige Verbindung (n.b.=nicht bestimmt); ^d Reaktionsbedingungen: 0.4 mmol Maßstab, 2 mL Dioxan (0.2 M), Reaktionszeit: 15 min.

Auch durch die Anwendung der Mikrowellentechnologie in der industriellen Parallelsynthese rückte diese Technik bereits mehrfach in den Fokus der modernen organischen Synthese.¹⁴⁸

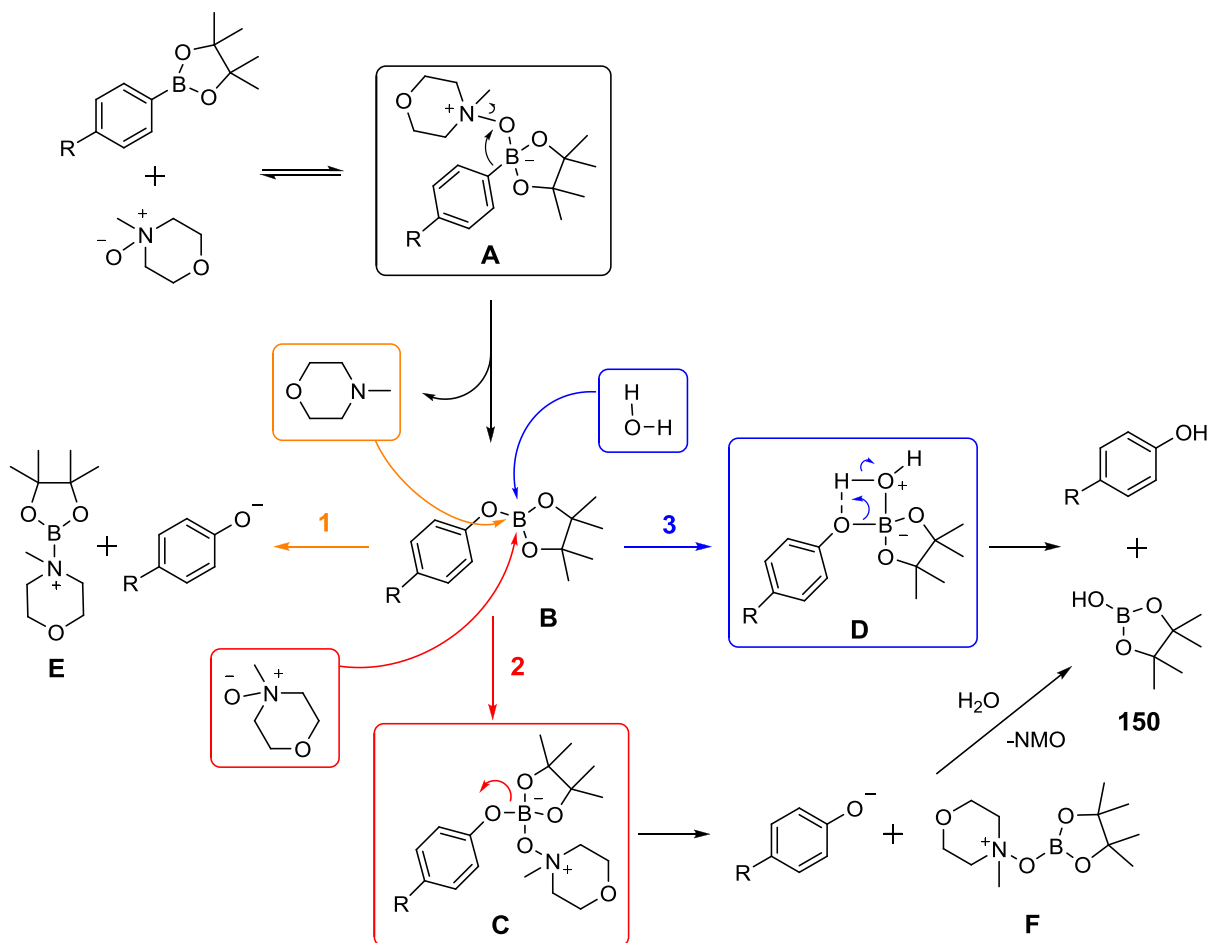
Im Folgenden wurden daher 3.0 Äq. NMO in 1,4-Dioxan mit einer Reihe von Arylboronsäuren umgesetzt. Die Reaktionslösungen wurden dazu in einem abgeschlossenen System 10 min bei 100 °C gerührt (**Tab. 15**). Die Ergebnisse aus Tabelle **15** zeigen, dass die mikrowellengestützte NMO-vermittelte Phenolsynthese eine sehr gute Alternative zum klassischen Syntheseprozess im Reaktionskolben ist. Reaktionszeiten von 10 – 15 min, geringere Lösungsmittelmengen (**Einträge 1** und **6 – 8**) und eine leicht handhabbare Apparatur ermöglichen sehr hohe Umsätze (**Einträge 5 – 7**). So konnte beispielsweise die Ausbeute von 4-Vinylphenol **91** um 13 % im Vergleich zu Tabelle **11** oder **14** gesteigert werden. Die moderaten bzw. nicht bestimmten Ausbeuten der Einträge **1 – 4** sind hauptsächlich auf das Entfernen des Dioxans am Hochvakuum zurückzuführen, wobei die flüchtigen Zielverbindungen zu Anteilen koevaporiert worden sind.

¹⁴⁸ a.) D. Adam, *Nature* **2003**, *471*, 571 – 572, b.) M. Nüchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum, *Green Chem.* **2004**, *6*, 128 – 141, c.) C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250 – 6284.

3.2 Mechanistische Untersuchungen

3.2.1 Hypothese

Ausgangspunkt konkreter mechanistischer Untersuchungen war die in Kapitel 3.1.1 aufgestellte Hypothese der Bildung eines Borat-Komplexes **A**, aus welchem nach oxidativer Umlagerung zunächst Borsäureester **B** hervorgeht und dieser durch wässrige Hydrolyse **D** in das entsprechende Phenol überführt wird (**Schema 23, Pfad 3**).



Schema 23: Angenommener Mechanismus zur NMO-vermittelten Hydroxylierung von Arylboronsäureestern und mögliche Reaktionspfade zur Hydrolyse des intermediären Borsäureesters.

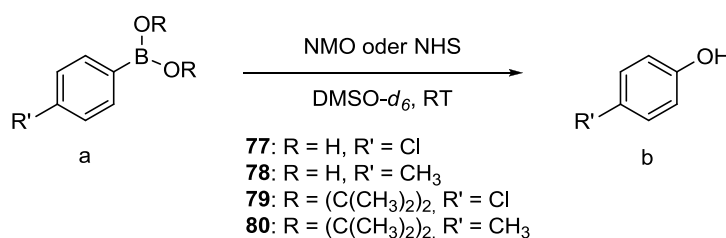
Weiterhin sind zwei alternative Reaktionswege denkbar. In einem Ersten würde das aus der oxidativen Umlagerung von **A** entstehende NMM den neu gebildeten Borsäureester **B** nucleophil angreifen und das Phenolation sowie eine positiv geladene NMM-Borpinacol-Spezies **E** freisetzen (**Schema 23, Pfad-1, orange**). In einem anderen denkbaren Prozess würde ein weiteres Molekül NMO den Borsäureester **B** angreifen und den Borat-Komplex **C**

erzeugen. Aus der Abspaltung des Phenolations würde eine positiv geladene Borsäureester-NMO-Spezies **F** resultieren (**Schema 23, Pfad-2, rot**). Eine anschließende wässrige Hydrolyse für Pfad-1 würde Phenol, NMM und Borsäurepinacolester und für Pfad-2 Phenol, Borsäurepinacolester und NMO als Reaktionsprodukte liefern. Dabei ist nicht auszuschließen, dass auch in Gegenwart von Wasser die drei Reaktionswege miteinander in Konkurrenz stehen.

3.2.2 ^1H -NMR-Untersuchungen

Einen ersten Hinweis auf das Vorhandensein einer der gezeigten (Komplex)Spezies lieferte das unbekannte Signal-3 aus den temperatur- und konzentrationsabhängigen Untersuchungen in den Kapiteln 3.1.3 – 3.1.4. Hier deutete sich an, dass die Intensität des Signals bei Raumtemperatur zum einen von der Elektronendichte des Aromaten, zum anderen von der NMO-Konzentration abhängig ist. Sowohl Tief- als auch Hochtemperatur- ^1H - und ^{11}B -NMR-Messungen in Acetonitril- d_3 und DMSO- d_6 sowie eine Reihe von Kontrollexperimenten sollten im Folgenden zur Identifizierung des unbekanntes Signals dienen.

Zunächst wurde durch eine Reihe von Eingangsexperimenten untersucht, welche Substrate sich für die weiterführenden NMR-Studien am besten eigneten. Dazu wurden die Boronsäuren *p*-Chlorphenylboronsäure **77a** und *p*-Methylphenylboronsäure **78a** mit je 1.0 Äq. NMO und als Kontrollexperiment ebenfalls mit je 1.0 Äq. *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) in deuteriertem DMSO bei Raumtemperatur gelöst (0.3 M) und per ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht (**Schema 24**).



Schema 24: Untersuchungen zur NMO und NHS vermittelte Phenolbildung.

Dabei zeigte sich in beiden Fällen ohne NMO- oder NHS-Additiv bereits in den DMSO- d_6 -Referenzlösungen ein doppelter Signalsatz aller Substrat-Wasserstoffatome (**Abb. 20, I**). Dass Arylboronsäuren gute H-Brückenbildner sind, wurde bereits einleitend erwähnt. Wahrscheinlich basieren also die beiden Signalsätze auf verschiedenen Boronsäure-

Aggregaten, die zum einen auf H-Brückenbindungen zwischen den freien Hydroxygruppen der Boronsäuren untereinander und vermutlich auch auf solche zwischen der Boronsäure und DMSO als potentiell H-Brücken-Akzeptor zurückgehen (**Abb. 20, I-II**).

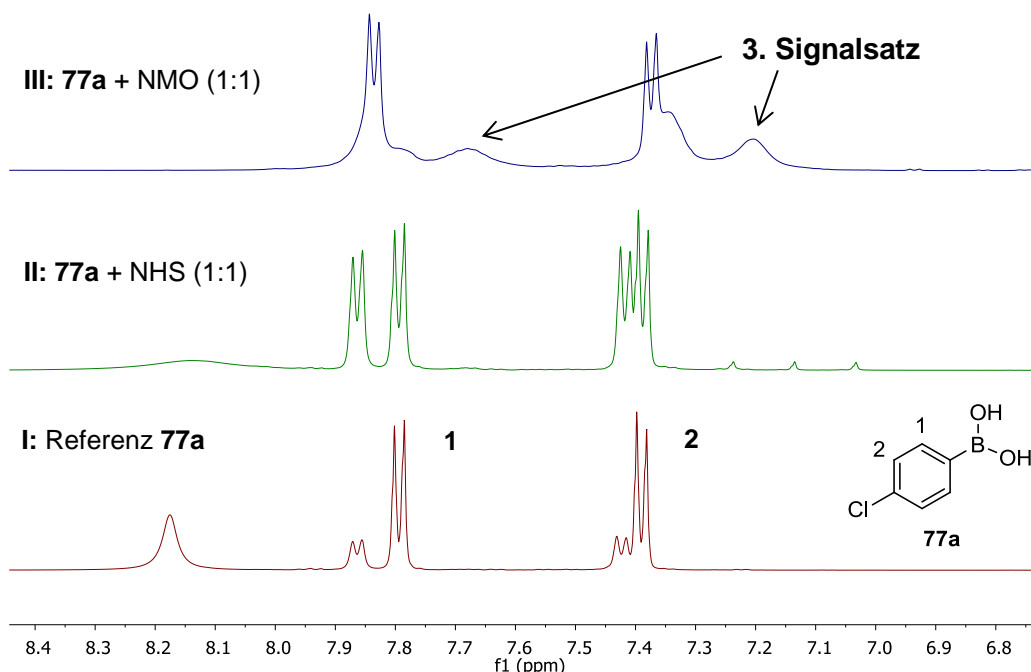


Abbildung 20: Aromatische Signale von *p*-Chlorphenylboronsäure **77a** (**I**) mit NHS (**II**) und NMO (**III**) (¹H-NMR-Spektren).

Interessanterweise führte die Zugabe von einem Äquivalent hydratfreiem NMO im Gegensatz zu NHS (nur Verstärkung des intensitätsschwächeren Signalsatzes; **Abb. 20, II**) zu einem dritten, breiten und Hochfeld-verschobenen Signalsatz (**Abb. 20, III**).

In diesem Zusammenhang beschreiben Sarma *et al.* mittels Computersimulation (DFT-Rechnungen) und Röntgenkristallstrukturanalyse zwei Arten von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen *N*-Oxiden und Boronsäuren (**Abb. 21, Typ 1 & 2**) sowie drei verschiedene B- π -Wechselwirkung (B- π -aromatisch: η^2 , η^3 und B- π (N=O)).¹⁴⁹

Da NHS sowohl als H-Brücken-Donor wie auch -Akzeptor fungieren kann, NMO als -Akzeptor, erscheint eine B-O-Wechselwirkung zwischen *N*-Oxid und Ester als Verursacher des dritten Signalsatzes als wahrscheinlich. Interessanterweise waren im aliphatischen Bereich weder ein zweiter NMO-Signalsatz noch mögliche NMO-Abbauprodukte beispielsweise in Form von *N*-Methylmorpholin (NMM) zu beobachten.

¹⁴⁹ R. Sarma, P. K. Bhattacharyya, J. B. Baruah, *Comp. Theor. Chem.* **2011**, 963, 141 – 147.

Auch zeigten Referenzspektren von NMO, NHS und NMM in DMSO- d_6 keine zusätzlichen Signalsätze.

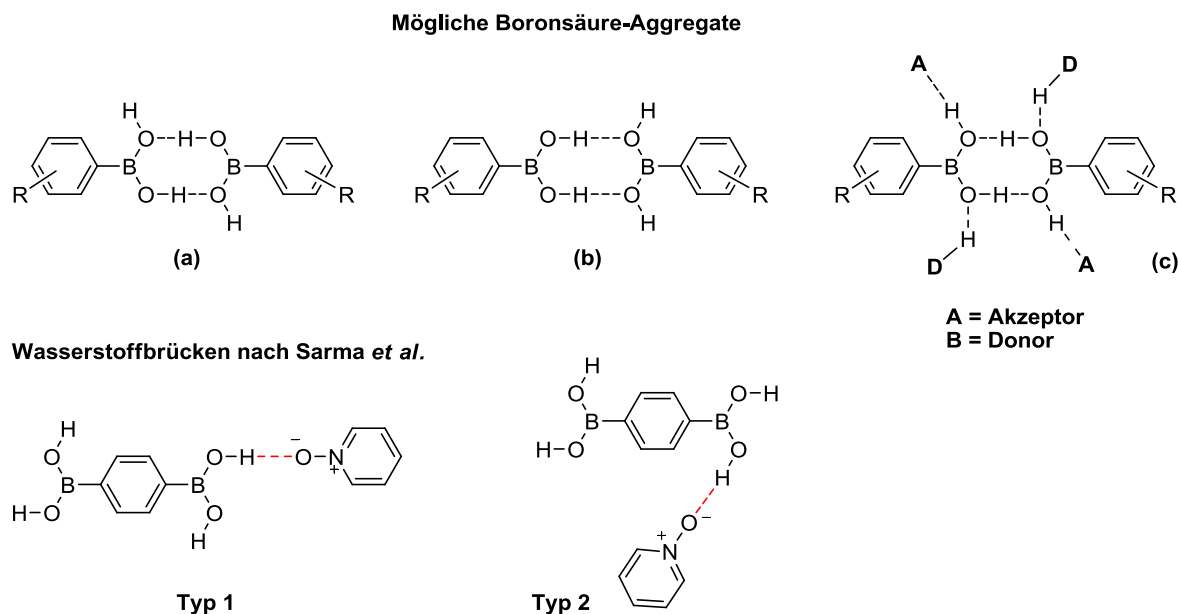


Abbildung 21: Mögliche Boronsäureaggregate (a-c) und **Typ 1 & 2** H-Brücken zwischen $-B(OH)_2$ und N-Oxid nach Sarma *et al.*

Um Wasserstoffbrückenbindungen als Verursacher des dritten Signalsatzes auszuschließen zu können und grundsätzlich nur einen Signalsatz zu untersuchen, wurden die weiterführenden Versuchsreihen folgerichtig mit Arylboronsäurepinacolestern durchgeführt. Dazu dienten die Verbindungen **79a** und **114** als Testsubstrate, welche jeweils mit 1.0 Äq. wasserfreiem NMO bei Raumtemperatur umgesetzt und über einen längeren Zeitraum mittels 1H -NMR-Spektroskopie beobachtet wurden. Zur besseren Übersicht sind im Folgenden nur die Resultate für Verbindung **114** dargestellt (**Abb. 22, blaue Markierung**).

Hier zeigte sich sowohl im Referenzspektrum in DMSO- d_6 als auch in MeCN- d_3 zunächst wie vermutet nur ein Signalsatz für sämtliche Protonen, d.h. ein Einfluss von H-Brücken auf die chemische Verschiebung war nicht zu beobachten. Auch die Zugabe von 1.0 Äq. NHS als Kontrollversuch führte zu keiner Verdopplung der Signalsätze. Im Gegensatz dazu wurde nach der Zugabe von 1.0 Äq. NMO sowohl ein zusätzlicher aromatischer als auch aliphatischer Signalsatz analog zu Signal-3 beobachtet (**Abb. 22, gelbe Markierung**). Weiterhin konnten mit fortschreitender Reaktionsdauer ebenfalls die Produktsignale beobachtet werden (**rote Markierung**). Zur besseren Übersicht wurde der aliphatische Bereich zwischen 1.5 und 6.3 ppm ausgeschnitten und in **Abbildung 23** separat dargestellt. Der Intensitätsverlauf veranschaulicht, dass das Signal-3 neben den Edukt- und

Produktsignalen über die Zeit nahezu verschwindet. Deutlich wird dies unter anderem am aliphatischen Signal bei 1.1 ppm, welches bei 30 min und 4 h noch eine hohe Intensität aufweist, nach einer Woche jedoch nur noch minimal detektierbar ist.

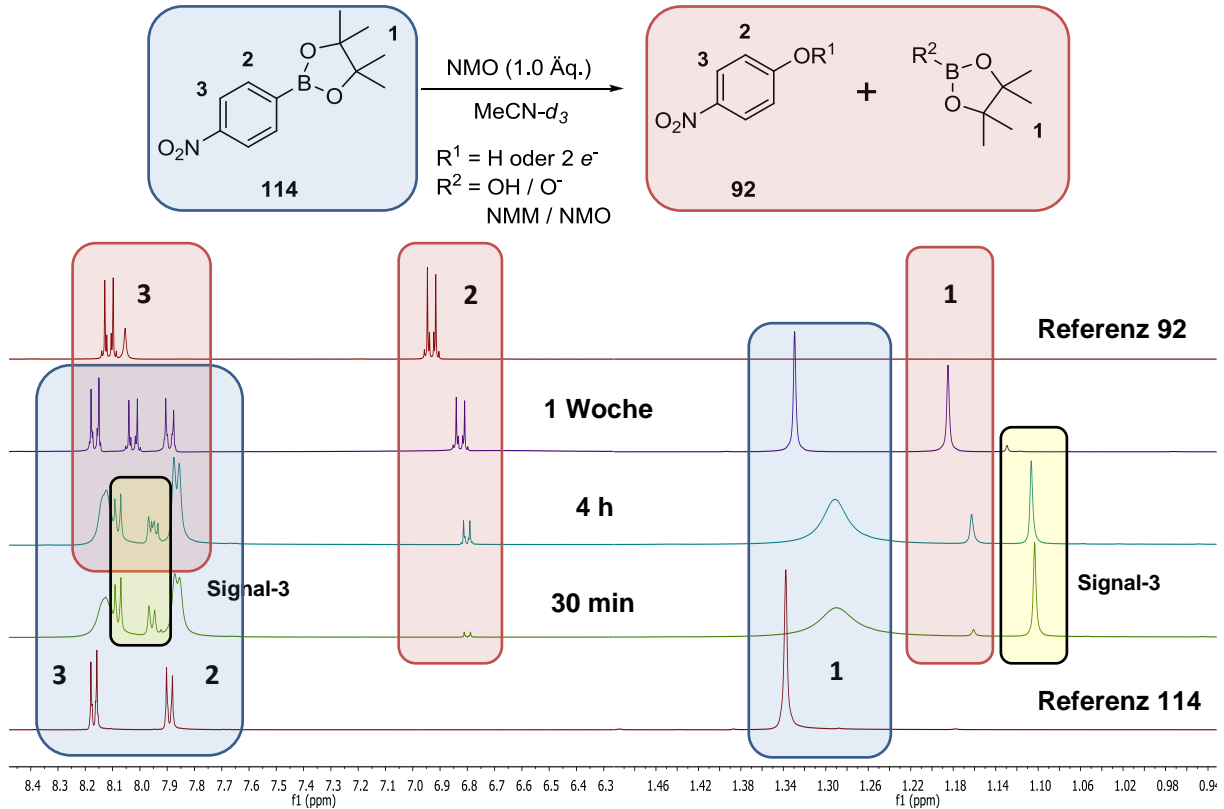


Abbildung 22: ¹H-NMR-Spektren der 1:1-Mischung von **114** mit NMO nach 30 min, 4 h und 1 Woche sowie Edukt- und Produkt-Referenzspektrum.

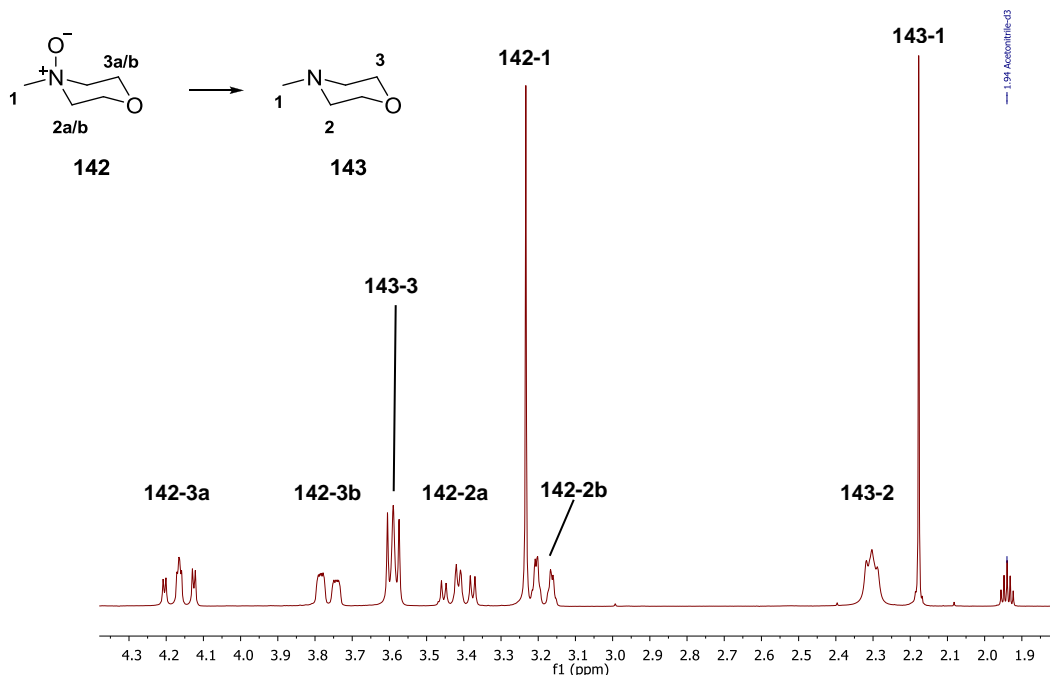


Abbildung 23: ¹H-NMR-Spektrum von **114** mit 1.0 Äq. NMO (aliphatischer Bereich; nach 7 d).

Auffällig ist außerdem eine deutliche Signalverbreiterung und leichte Hochfeldverschiebung der Boronsäureestersignale nach der NMO-Zugabe (**Abb. 22**, nach 30 min und 4 h). Die Signalverbreiterung könnte auf das Vorliegen mehrerer sehr ähnlicher und schnell ineinander übergehender Spezies hindeuten, weshalb zusätzliche Tieftemperaturmessungen für die gleiche Zusammensetzung nach 30 min durchgeführt wurden. Während die Messung bei 0 °C keinen Unterschied zur Messung bei RT darstellte, wurde bei -25 °C tatsächlich je ein weiteres Signal geringer Intensität sowohl im aromatischen als auch im aliphatischen Bereich des Edukt- und vermeintlichen Komplexsignals (Signal-3) sichtbar (**Abb. 24**).

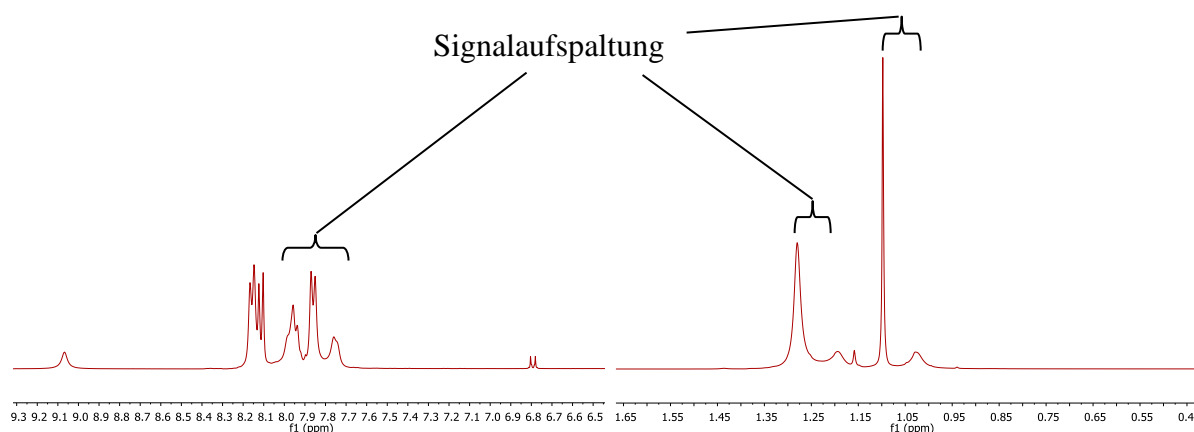


Abbildung 24: ^1H -NMR-Spektrum der 1:1-**114**/NMO-Mischung nach 30 min bei -25 °C.

Als Kontrollexperiment zeigte ein Edukt-Referenzspektrum bei -25 °C dieses Phänomen nicht. Möglicherweise resultiert die Signalaufspaltung aus der Änderung der Bindungswinkel zwischen dem Aromaten und dem Pinacolrest oder der sich anschließenden Änderung des Bor-Hybridzustands vom sp^2 - zum sp^3 -Hybridorbital im Zuge der Borat-Komplex-A-Bildung. Ein einfaches 3D-Modell (ChemBio3D) des Eduktes und des Borat-Komplexes **A** im Vergleich veranschaulicht, wie sich die Anordnung des Pinacolborats zum Aromaten durch die Addition von NMO an das Boratom verändert (**Abb. 25**).

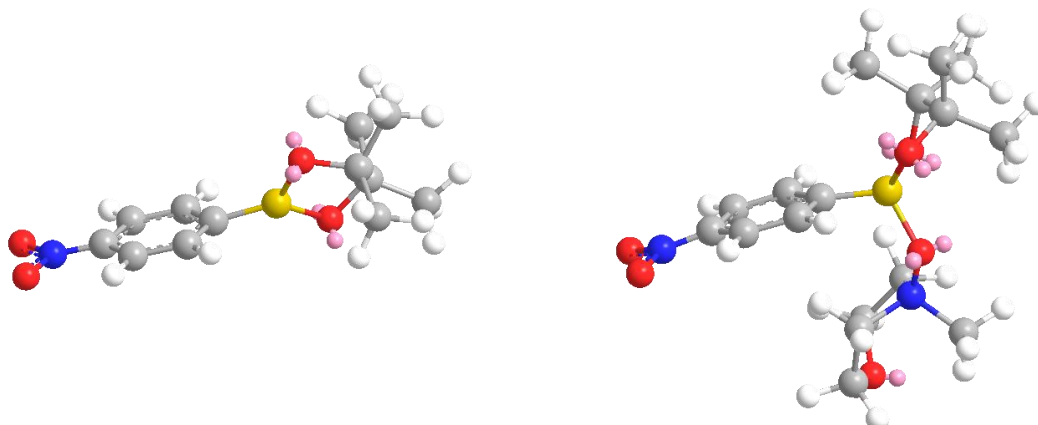


Abbildung 25: 3D-Darstellung von **114** (links) und Borat-Komplex-A (1:1) (rechts).

Die bisherigen Untersuchungen machten deutlich, dass der dritte Signalsatz nicht auf Wasserstoffbrückenbindungen beruht, sondern es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine der in der mechanistischen Hypothese formulierten Intermediate bzw. Komplexe handelt. Da aus den ^1H -NMR-Daten allerdings nicht klar wird, ob es sich um einen Borat-Komplex (**A**, **C** oder **D**) oder aber um Intermediat **B** handelt, wurden zusätzlich ^{11}B -NMR-Spektren aufgenommen.

3.2.3 ^{11}B -NMR-Untersuchungen

Die ^{11}B -NMR-Messungen von Substrat **114** wurden bei Raumtemperatur, $0\text{ }^\circ\text{C}$ und $-25\text{ }^\circ\text{C}$ jeweils nach 30 min und 4 h durchgeführt. Bei allen Temperaturen wurden drei Signale beobachtet, welche mit sinkender Temperatur starke Verbreiterung und Hochfeldverschiebung im Vergleich zum Eduktreferenzsignal aufwiesen (**Abb. 26**). Eine Vielzahl von literaturbekannten ^{11}B -NMR-Studien liefert Daten für chemische Verschiebungen verschiedenster Bor-Verbindungen und ihrer Anionen.¹⁵⁰

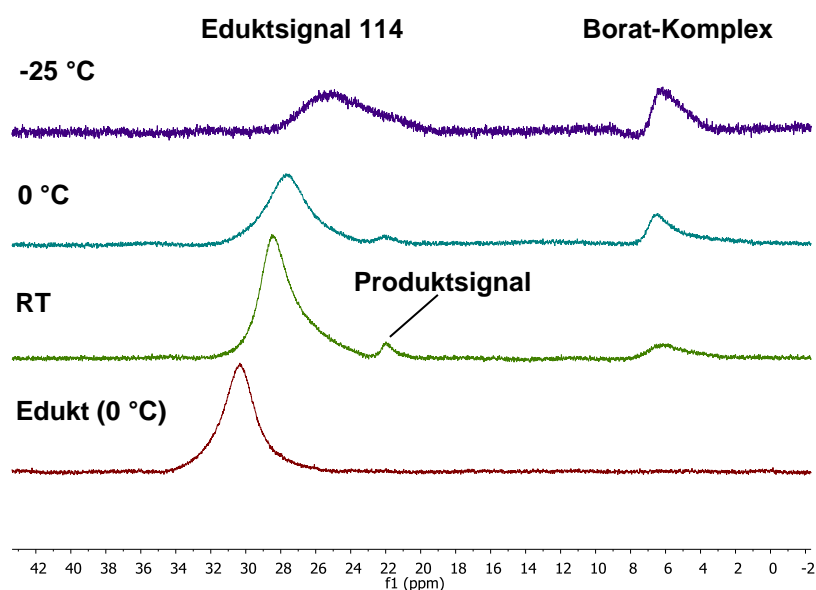


Abbildung 26: ^{11}B -NMR-Spektren der 1:1-**114**/NMO-Mischung bei RT, $0\text{ }^\circ\text{C}$ und $-25\text{ }^\circ\text{C}$ (30 min).

Die Cole Forschungsgruppe der San Diego State University hat dazu eine Übersichtsskala angelegt, worin Borat-Komplexe bezogen auf $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ zwischen 0 und 10 ppm

¹⁵⁰ S. Heřmánek, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 325 – 362.

erscheinen.¹⁵¹ Deckungsgleich liegen dazu Ergebnisse der Gruppe um K. Yoshino¹⁵², die die pH-abhängige ¹¹B-Signalverschiebung von Catecholboratlösungen bezogen auf NaBF₄ untersuchten. Nimmt man diese Daten als Auswertungsgrundlage, kann das Signal bei ca. 6.3 ppm (im ¹H-NMR-Spektrum bei 1.1 ppm) mit großer Wahrscheinlichkeit einem Borat-Komplex zugeordnet werden (**Schema 23, A, C oder D**).

Weiterhin nimmt sowohl das Edukt- als auch das Komplexsignal über die Zeit ab. Letzteres verschwindet analog der ¹H-NMR-Signale vollständig (**Abb. 27**). Im Gegensatz dazu erfährt das Produktsignal bei ca. 22 ppm eine deutliche Intensitätszunahme, was auch mit den ¹H-NMR-Untersuchungen übereinstimmt. Da bei den ¹¹B-NMR-Daten manuelle Grundlinienkorrektur angewandt werden musste, dienen die Signale anders als die ¹H-NMR-Signale nur schlecht zur Integration. Aus letzteren ließ sich nach einer Woche aber ein ungefähres 1:1-Edukt/Produktverhältnis bestimmen. Es kann also bisher festgehalten werden, dass die ¹¹B-Signalzu- und -abnahme gleichermaßen über die Zeit verläuft wie in den ¹H-NMR Untersuchungen. Das bedeutet, dass die beobachtete dritte Spezies im ¹¹B-NMR-Spektrum mit hoher Wahrscheinlichkeit dieselbe wie die im ¹H-NMR-Spektrum ist.

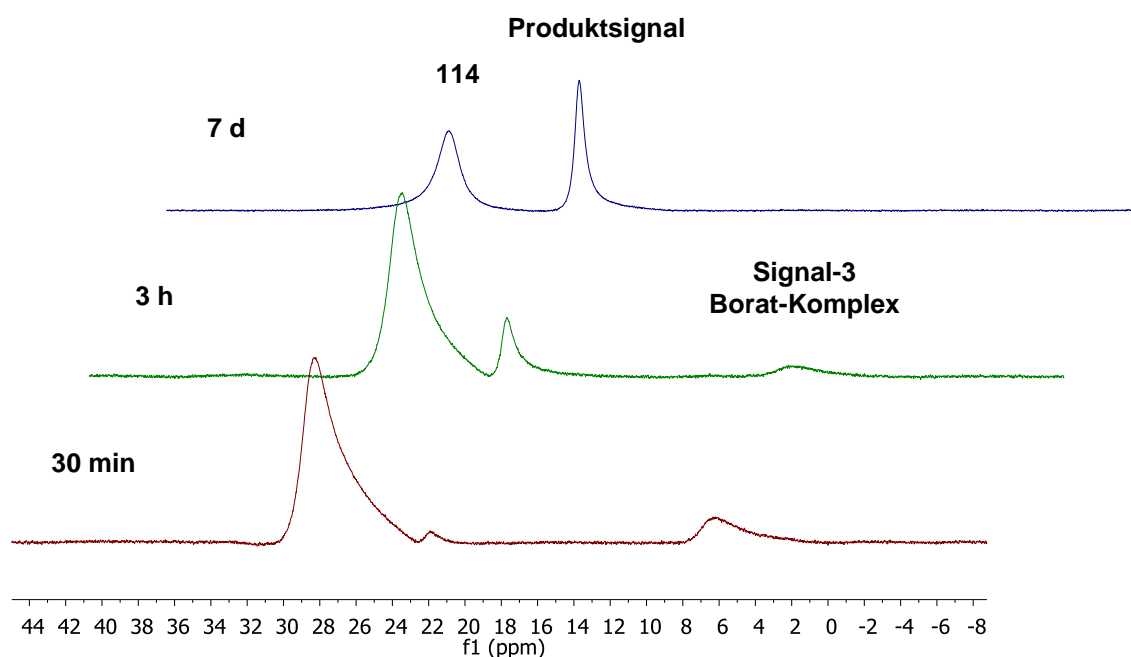


Abbildung 27: ¹¹B-NMR-Spektren der 1:1-114/NMO-Mischung bei RT nach 30 min & 3 h und 7 d.

¹⁵¹ San Diego State University, Chemistry & Biochemistry, „¹¹B-NMR Chemical Shifts“, zu finden unter <http://www.chemistry.sdsu.edu/research/BNMR/>, 2014, letzter Aufruf: 17.04.2015.

¹⁵² K. Yoshino, M. Kotaka, M. Okamoto, H. Kakihana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3005 – 3309.

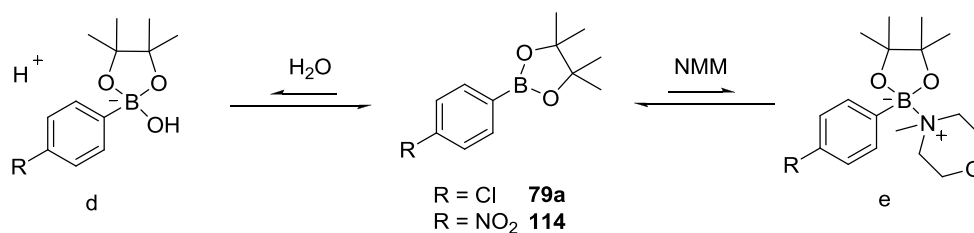
Dass das Signal-3 sowohl im ^1H -, als auch im ^{11}B -NMR-Spektrum über die Zeit verschwindet, ist ein großes Indiz für das Vorliegen eines der vorgeschlagenen Borat-Komplexe. Dass die Komplexspezies allerdings bereits in hohen Konzentrationen nach dem Mischen der Komponenten vorliegt und zu diesem Zeitpunkt noch keine signifikante Produktbildung beobachtet wurde, schließt weiterhin die At-Komplexe **C** und **D** aus. Denn in beiden Fällen hätten bereits NMM oder eine NMM-Bor-Pinacolspezies und das Phenol(at) gebildet werden müssen. Die Versuche mit Substrat **79a** zeigten die gleichen Ergebnisse, wobei hier die Komplexintensitäten etwas geringer ausfielen und in den ^{11}B -NMR-Spektren nicht so gut verfolgt werden konnten.

Um weiterhin auszuschließen, dass es sich bei dem Borat-Komplex um ein Edukt/ H_2O - oder Edukt/NMM-Komplex handelt, wurden im Anschluss einige Kontrollexperimente mit H_2O und NMM als Additive durchgeführt.

3.2.4 Kontrollexperimente – H_2O und NMM Additive

Wie zuvor erwähnt, sollte durch die Zugabe von H_2O und NMM zu den Edukten **79a** und **84a** gezeigt werden, dass das Borat-Komplex-Signal nicht aus Edukt/ H_2O - oder Edukt/NMM-Addukten resultiert. Dafür wurden die in Tabelle **16** gezeigten Experimente durchgeführt.

Tabelle 16: H_2O und NMM-Mischungen mit Arylboronsäurepinacolestern ^a



| Nr. | <i>p</i> -R | NMM [Äq.] | H_2O [Äq.] | T [°C] | Beobachtungen |
|----------------|---------------|-----------|----------------------------|--------|----------------------------------|
| 1 | NO_2 | - | 1 | RT | Kein Effekt |
| 2 | NO_2 | - | 10 | RT | Zusätzliches Signal (schwach) |
| 3 ^b | NO_2 | - | 10 | 80 | Zusätzliches Signal (intensiver) |
| 4 | NO_2 | 1 | - | RT | Kein Effekt |
| 5 ^b | NO_2 | 1 | - | 80 | Kein Effekt |

| Nr. | <i>p</i> -R | NMM [Äq.] | H ₂ O [Äq.] | T [°C] | Beobachtungen |
|-----------------|-----------------|-----------|------------------------|--------|------------------------------------|
| 6 | NO ₂ | 10 | - | RT | Kein Effekt |
| 7 | Cl | - | 1 | RT | Kein Effekt |
| 8 | Cl | - | 10 | RT | Kein Effekt |
| 9 ^b | Cl | - | 10 | 80 | Zusätzliches Signal (sehr schwach) |
| 10 | Cl | 1 | - | RT | Kein Effekt |
| 11 ^b | Cl | 1 | - | 80 | Kein Effekt |
| 12 | Cl | 10 | - | RT | Kein Effekt |

^a Bedingungen: 0.21 mmol Maßstab, in 700 µL Lösungsmittel (0.3 M), ¹H-NMR-Messungen bei RT; ^b Reaktion 20 min bei 80 °C gehalten.

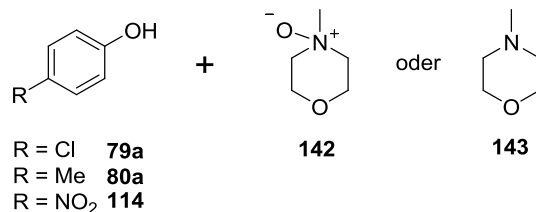
Während bei stöchiometrischen, sowie Überschussmengen *N*-Methylmorpholins keine Veränderung der Signale oder ein weiterer Signalsatz zu sehen war, konnte für beide Substrate bei Zugabe von 10 Äq. H₂O letzteres beobachtet werden. Bei Substrat **114** fiel der Effekt intensiver aus als beim Chlor-substituierten Aromaten. Durch Abgleich mit dem jeweiligen Phenolspektrum konnte ausgeschlossen werden, dass es sich um das Phenol handelte. Und ein Vergleich der chemischen Verschiebungen dieses zweiten Signalsatzes mit dem Borat-Komplex-**A** aus der mechanistischen Hypothese, sowie ein breites Signal bei 7.16 ppm, integriert auf zwei Proton, deuten auf einen Borat-Komplex des Eduktes mit Wasser hin. Dieser konnte erst bei sehr hohen Wasserkonzentrationen beobachtet werden (**Tab. 16, Eintrag 3**). Da das breite Proton-Signal bei 7.16 ppm in den Untersuchungen zu Borat-Komplex-**A** nicht beobachtet wurde und erst hohe Wasserkonzentration zur Signalbildung von **114d** führen, kann es sich nicht um die gleiche Spezies handeln. Somit hat ein geringer Wasseranteil durch das sehr hydrophile NMO und MeCN-*d*₃ (< 0.05 % H₂O) keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Bildung von **A**.

3.2.5 Kontrollexperimente – Phenol und NMO-/NMM-Mischungen

Weitere Kontrollexperimente sind in Tabelle **17** aufgelistet. Durch diese konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei den zusätzlichen Signalen um Reaktionsprodukte einer sich anschließenden Phenol/NMO/NMM-Reaktion oder mögliche Adduktkomplexe aus

diesen handelte. Bei keiner der durchgeführten Reaktionen wurde ein zusätzlicher Signalsatz detektiert.

Tabelle 17: Mischungen von ausgewählten Phenolen mit NMO und NMM ^a



| Nr. | <i>p</i> -R | NMO [Äq.] | NMM [Äq.] | Solvens | Beobachtungen |
|----------|-----------------|--------------|--------------|--|---------------|
| 1 | Me | 1 | - | MeCN- <i>d</i> ₃ | Kein Effekt |
| | | | | DMSO- <i>d</i> ₆ ^b | Kein Effekt |
| 2 | Me | - | 1 | DMSO- <i>d</i> ₆ ^b | Kein Effekt |
| 3 | Cl | 1 | - | MeCN- <i>d</i> ₃ | Kein Effekt |
| | | | | DMSO- <i>d</i> ₆ | Kein Effekt |
| 4 | NO ₂ | 1 | - | MeCN- <i>d</i> ₃ | Kein Effekt |
| | | | | DMSO- <i>d</i> ₆ | Kein Effekt |
| 5 | Cl | - | 1 | MeCN- <i>d</i> ₃ ^b | Kein Effekt |
| 6 | NO ₂ | - | 1 | MeCN- <i>d</i> ₃ ^b | Kein Effekt |

^a Bedingungen: 0.21 mmol Maßstab, in 700 µL Lösungsmittel (0.3 M); je 3 Messungen bei: RT, 0 °C und -25 °C;

^b ausgeführt bei RT, nur ¹H-NMR-Messung vorgenommen.

Anschließend wurden außerdem noch die Verbindungen **79a** und **114** 1:1 mit ihrem jeweiligen Phenol **79b** und **92** versetzt, um zu prüfen, ob das Phenol zu einem nucleophilen Angriff auf das Boratom des Eduktes in der Lage ist. Auch hierfür konnte kein Nachweis gefunden werden.

3.2.6 NOESY-NMR Experiment und massenspektrometrische Untersuchung

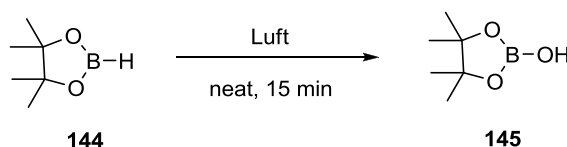
Im Anschluss wurde ein NOESY-NMR-Spektrum aufgenommen, um einen möglichen Kern-Overhauser-Effekt zwischen sich im Komplex nahestehenden Protonen zu beobachten.

Hierfür wurde eine **114/NMO**-Mischung (1:1) in $\text{MeCN-}d_3$ (0.3 M) untersucht (Messzeit = 15 min). Es konnte außer zwischen den NMO-Protonen kein NOE gefunden werden. Da die Intensitäten im Vergleich zum Signal-Rausch-Verhältnis nur äußerst gering waren, konnten aus dem Experiment keine Schlüsse gezogen werden. Längere Messzeiten für eine höher konzentrierte Lösung würden vermutlich aussagekräftigere Resultate liefern.

Auch die massenspektrometrische Analyse (HR-ESI) der gleichen Reaktionslösung sowohl im Positiv- als auch Negativmodus lieferte keine verwertbaren Informationen. So konnte lediglich protoniertes NMO im Positivmodus detektiert und weder 4-Nitrophenylboronsäurepinacolester noch mögliche NMO-, NMM-Addukte gefunden werden.

3.2.7 Kontrollexperimente – Zwischenprodukt **B**

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob das „Produktsignal“ bei ca. 22 ppm im ^{11}B -NMR-Spektrum (1.15 – 1.20 ppm im ^1H -NMR-Spektrum) Intermediat **B** oder aber Borsäurepinacolester **150**, PinB-NMM **E** oder PinB-NMO **F** zugeordnet werden kann (**Schema 23, E, F**). Dazu wurde zunächst Verbindung **145** separat dargestellt und per ^1H -, ^{13}C - und ^{11}B -NMR-Spektroskopie charakterisiert (**Schema 25**).



Schema 25: Darstellung von Borsäurepinacolester **145**.

Der Vergleich der Mischungs- mit den Produktreferenzspektren zeigt, dass das Signal von **145** leicht hochfeldverschoben zu dem analogen Signal der Mischung ist (**Abb. 28**). Dass die Signale nicht exakt bei der gleichen chemischen Verschiebung erscheinen, könnte an den Konzentrationsänderung der Reaktionsteilnehmer über die Zeit liegen und deckt sich mit der grundsätzlichen Hochfeldverschiebung aller Signale in der 1:1-Edukt/NMO-Mischung.

Der äußerst geringe Wasseranteil in der Reaktionslösung, welcher für eine vollständige Hydrolyse von Intermediat **B** zu klein ist, spricht jedoch eindeutig gegen die Bildung des Borsäurepinacolesters **145**. Borat-Komplex **D** kann aus demselben Grund und außerdem genau wie Komplex **C** aus Gründen der chemischen Verschiebung im ^{11}B -NMR-Spektrum ausgeschlossen werden. Danach muss es sich folglich um eine der drei postulierten Spezies **B**, **E** oder **F** handeln.

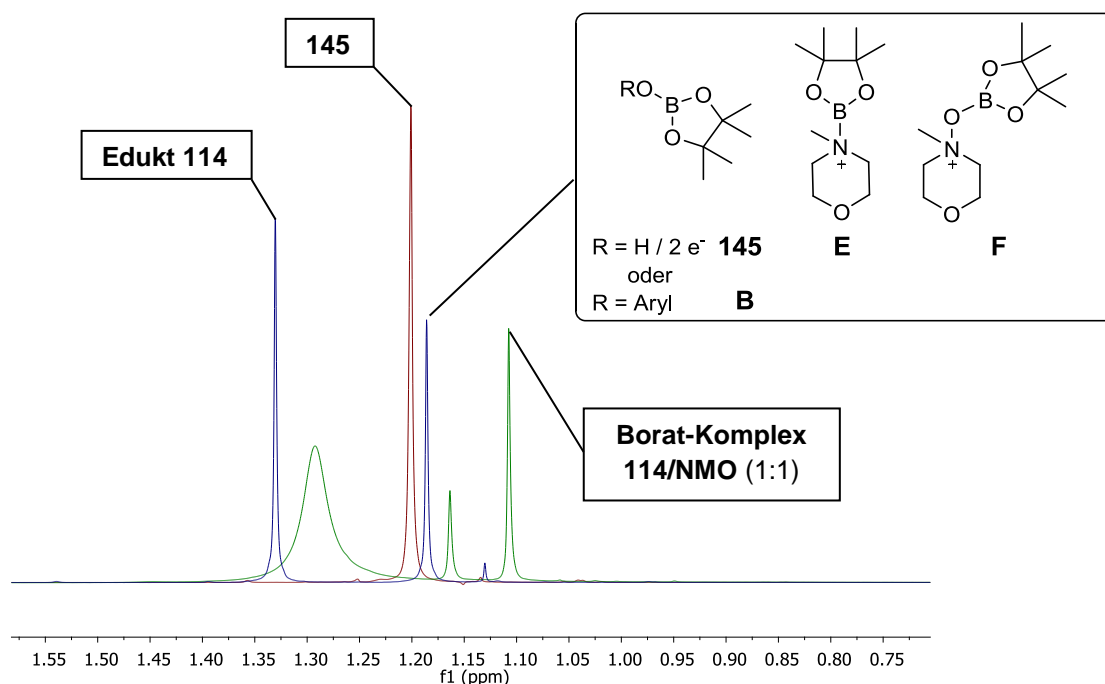
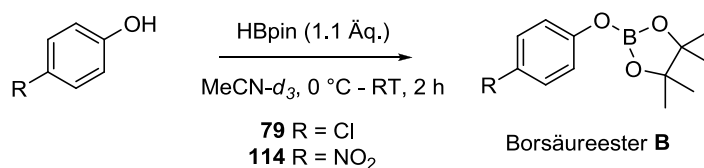


Abbildung 28: Überlagerte $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **145** (rot), **114/NMO** (1:1, 4 h, grün), **114/NMO** (1:1, 7 d, blau).

Daher wurde Intermediat **B** für die Substrate **79** und **114** synthetisiert und die Daten verglichen (**Schema 26**). Da sich die beiden hergestellten Verbindungen als extrem hydrolyselabil erwiesen, wurden sie erneut direkt in deuteriertem Acetonitril unter Schutzgas mit Pinacolboran im NMR-Röhrchen umgesetzt und nach Beendigung der Reaktion (ausbleibende H_2 -Gasentwicklung) ohne Ausbeutebestimmung analysiert.



Schema 26: Darstellung der Pinacolphenolborsäureester **B**.

Beide Produkte konnten zwar per GC-MS, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie identifiziert werden, zerfielen aber wiederum sehr schnell in zunächst unbekannte Spaltungsprodukte. Durch die Kurzlebigkeit der beiden Verbindungen konnte im ^{11}B -NMR-Spektrum nur das Signal des Borsäureesters von **79** detektiert werden (**Abb. 29**, rot), während das entsprechende Signal von Verbindung **114** bereits durch die Signale der unbekannt

Spaltungsprodukte vollständig überlagert wurde. Die hohe Instabilität der Verbindungen kann als Indiz dafür gewertet werden, dass es sich nicht um Intermediat **B**, sondern um Verbindung **E** oder **F** handelt.

Zusätzlich wurden anschließend die Spaltungsprodukte des Borsäureesters **B** von Verbindung **79** untersucht. Durch Vergleich des ^{11}B -NMR-Spektrums von Verbindung **145** (**Abb. 29, grün**) konnte eines der Zerfallsprodukte identifiziert werden, während das Zweite zunächst unbekannt blieb.

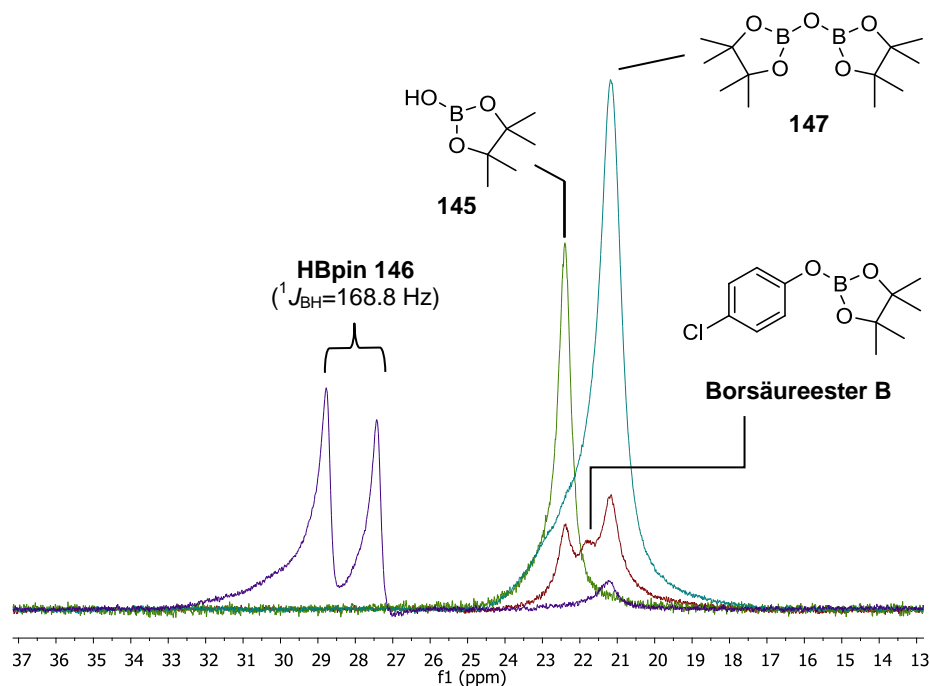
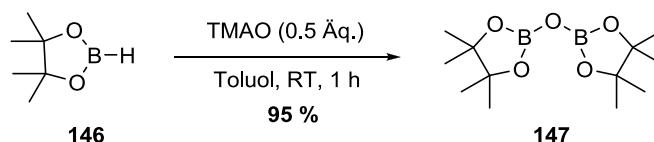


Abbildung 29: Überlagerte ^{11}B -NMR-Spektren zur Identifizierung des Borsäureesters **B**.

Es wurde angenommen, dass es sich dabei um Bispinacolatobiborat **147** handeln könnte, weil bereits im Referenzspektrum von HBPin **146** eine unbekannte Verunreinigung beobachtet worden war (**Abb. 29, violett**; Signal bei ~21 ppm). Im Anschluss wurde daher auch Verbindung **147** synthetisiert und das ^{11}B -NMR-Spektrum mit denen der anderen Komponenten verglichen (**Schema 27, Abb. 29**).



Schema 27: Darstellung von Bispinacolatobiborat **152**.

Tatsächlich wurde damit auch das zweite Zerfallsprodukt, welches das Signal des Borsäureesters von Verbindung **79** überlagerte, als Bispinacolatobiborat **147** identifiziert (**Abb. 29, turkis**). Offenbar reichten also die geringen Wasseranteile des MeCN- d_3 und/oder Luftfeuchtigkeit bereits zur Spaltung der Borsäureester **B** aus.

Abschließend wurden noch zwei Hochtemperaturmessungen (80 °C) an den Substraten **79a** und **80a** (4-Me) mit jeweils 1.0 Äq. NMO in DMSO- d_6 durchgeführt. Diese zeigen exemplarisch an Verbindung **80a**, dass nach dem Erhitzen auf 80 °C im ^{11}B -NMR-Spektrum nur das Edukt- und Produktsignal zu sehen sind (**Abb. 30**). Die Komplexkonzentrationen sind bei RT und 80 °C zu gering, als dass sie im ^{11}B -NMR-Spektrum sichtbar wären.

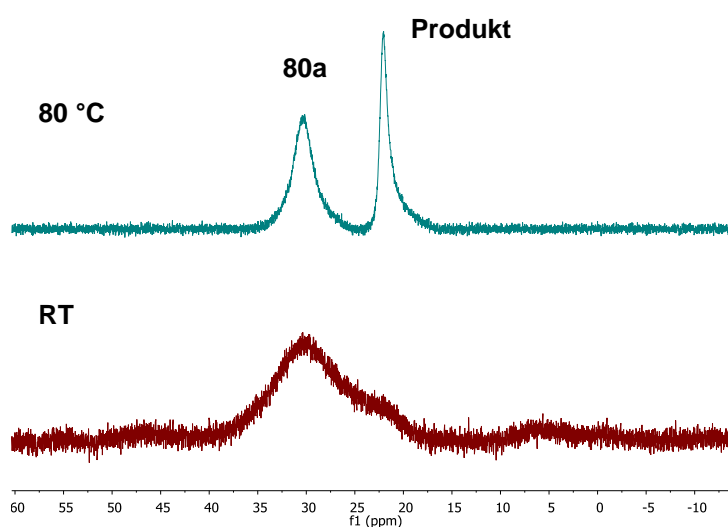


Abbildung 30: ^{11}B -NMR-Spektren der **80a**/NMO-Mischung (1:1) bei RT und 80 °C.

Zusammenfassend konnten durch die bisherigen Untersuchungen die Komplex **A**, **C** und **D** sowie Borsäureester **B** als Verursacher des Produktsignals (^1H -NMR: 1.15 – 1.20 ppm; ^{11}B -NMR: 22.5 ppm) ausgeschlossen werden. Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob die Verbindung **E** oder **F** dieses erzeugen. Dass die Reaktion einer NMO/Boronsäureester-Mischung (1:1) bei Raumtemperatur nach einer Woche bei einem ungefähren Edukt/Produkt-Verhältnis von 1:1 stehen bleibt, könnte damit erklärt werden, dass die anderen 50 % NMO möglicherweise in Verbindung **F** gebunden sind. Dagegen spricht allerdings, dass aus Integration der Pinacolprotonen und der NMO-Protonen zu diesem Zeitpunkt kein Verhältnis von 1:1 vorliegt und es sich somit nicht um die Verbindung **F** handeln kann. Demnach ist das Vorliegen der Verbindung **E** in Gegenwart des Phenolations unter wasserfreien Bedingungen am wahrscheinlichsten.

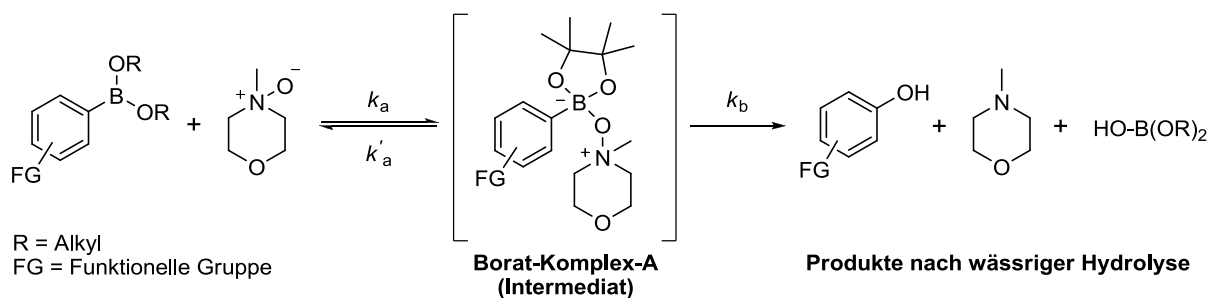
Dieses Kapitel abschließend kann festgehalten werden, dass es sich bei dem dritten Signalsatz mit hoher Wahrscheinlichkeit um den Borat-Komplex **A** handelt. Bei Raumtemperatur und NMO-Überschusskonzentrationen liegt dieser unmittelbar nach Mischen der Komponenten in hohen Konzentrationen neben dem Edukt und dem sich langsam bildenden Produkt in der Reaktionslösung vor. Hohe Temperaturen begünstigen die oxidative Umlagerung hin zum Phenol immens, woraus konstant niedrige Komplexkonzentrationen resultieren. Handelt es sich um ein Edukt/NMO-Verhältnis von 1:1, bleibt die Reaktion bei ca. 50 % Umsatz stehen und es wird keine Komplexkonzentration mehr beobachtet. Dies lässt den Schluss zu, dass sich eine Gleichgewichtssituation zwischen Edukt, NMO und Produkt eingestellt hat, aus welcher heraus sich Komplex **A** nicht wieder bilden kann.

Bezüglich des Produktsignals bei 1.2 ppm im ^1H - und 22 ppm im ^{11}B -NMR-Spektrum scheint zum bisherigen Erkenntnisstand Verbindung **E** unter wasserfreien Bedingungen als Verursacher am wahrscheinlichsten. Vergleichs- und Kontroll-NMR-Studien konnten weiterhin andere Verbindungen oder Komplexe als Quelle von Signal-3 ausschließen. Zur vollständigen Gewissheit fehlen allerdings noch eindeutige Ergebnisse aus NOE-NMR- sowie massenspektrometrischen Experimenten.

3.3 Reaktionskinetische Untersuchungen

3.3.1 Hintergrund und Theoretische Grundlagen

Die bisherigen temperatur- und konzentrationsabhängigen sowie mechanistischen Untersuchungen zeigten, dass der Borat-Komplex-**A** bereits unmittelbar nach dem Vermischen der Edukte in hohen Konzentrationen vorliegt und es bei Raumtemperatur langsam zur Produktbildung und Abnahme der Komplexkonzentration kommt. Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass zum Zeitpunkt t_0 ein Gleichgewicht zwischen Edukt/NMO und Borat-Komplex-**A** vorliegt. Vermutlich handelt es sich damit bei der Reaktion um eine Folgereaktion aus einem vorgelagertem Gleichgewicht zwischen Ester, NMO und dem Borat-Komplex-**A** (**Schema 28**). Dabei scheint der Geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Produktbildung aus dem Boratkomplex zu sein und es gilt: $k_a \gg k_b$.



Schema 28: Folgereaktion aus vorgelagertem Gleichgewicht.

Für die Gleichgewichtskonstante K bei $t = 0$ min (RT) wurden folgende Werte ermittelt (**Tab. 18**).

Tabelle 18: Gleichgewichtskonstante K zum Zeitpunkt $t = 0$ min bei RT ^a

| Eintrag | [Ester] [mol/L] | [NMO] [mol/L] | [Borat-Komplex-A] [mol/L] | K |
|---------|-----------------|---------------|---------------------------|------|
| 1 | 0.201 | 0.788 | 0.083 | 0.52 |
| 2 | 0.218 | 0.762 | 0.075 | 0.45 |
| 3 | 0.215 | 0.779 | 0.075 | 0.45 |

^a Werteentnahme aus den drei temperaturabhängigen Messungen (s. Kap. 3.1.3).

Die Konzentration des Zwischenproduktes erreicht also zu Beginn der Reaktion ein Maximum durch Einstellung des Gleichgewichts und fällt dann im weiteren Reaktionsverlauf durch Erhöhung der Temperatur und Reaktion zu den Produkten auf ein konstant niedriges Niveau. Seine Konzentration ändert sich demnach im weiteren Reaktionsverlauf kaum noch, wodurch näherungsweise ein quasistationärer Zustand erreicht ist. Es gilt:

$$\frac{d[\text{Intermediat}]}{dt} \approx 0 \quad (4)$$

Dabei kann für den Beginn angenommen werden, dass die Geschwindigkeit, mit der sich der Borat-Komplex-A in die Produkte umwandelt, zu gering ist, als dass es die Einstellung des Gleichgewichtes stören könnte. Daraus folgt für die Bildungsgeschwindigkeit der Produkte:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_b[\text{Intermediat}] = k_b K[\text{Ester}][\text{NMO}] \quad (5)$$

Mit

$$K = \frac{[\text{Intermediat}]}{[\text{Ester}][\text{NMO}]} = \frac{k_a}{k'_a} \quad (6)$$

Damit hat die Gleichung die Form eines gewöhnlichen Geschwindigkeitsgesetzes zweiter Ordnung, nur mit einer zusammengesetzten Geschwindigkeitskonstante:

$$\frac{d[P]}{dt} = k[Ester][NMO] \quad \text{mit} \quad k = k_b K = \frac{k_a k_b}{k'_a} \quad (7)$$

Im Folgenden sollte daher unter Berücksichtigung der zuvor gemachten Annahmen geklärt werden, ob die Gesamtreaktion der 2. Ordnung gehorcht und die Reaktionsordnung bezüglich der Edukte jeweils eins ist.

Um dies näher zu untersuchen, wurde die sogenannte Integrationsmethode herangezogen und zum Zeitpunkt t die beiden Eduktkonzentrationen experimentell bestimmt und gegen die Zeit aufgetragen. Durch Integration des jeweiligen Geschwindigkeitsgesetzes ergeben sich entsprechende Geradengleichungen. Aus dem Bestimmtheitsmaß der erhaltenen Geraden lassen sich dann Aussagen bzgl. der Reaktionsordnung treffen.

Für Reaktionen 1. Ordnung (**Gl. 8**) und 2. Ordnung (**Gl. 9**) mit den Ausgangsstoffen A und B gelten folgende Geschwindigkeitsgesetze:

$$r = k[A] = -\frac{d[A]}{dt} \quad \text{bzw.} \quad r = k[B] = -\frac{d[B]}{dt} \quad (8)$$

$$r = -\frac{d[A]}{dt} = k[A][B] \quad (9)$$

Aus Integration von (8) folgt (10) und durch Umstellung von (10) folgt Geradengleichungen (11):

$$\ln \frac{[A]}{[A]_0} = -k \cdot t \quad (10)$$

$$\ln[A] = -k \cdot t + \ln[A]_0 \quad (11)$$

Sind die Anfangskonzentrationen von A und B unterschiedlich groß, folgt nach Integration von (9) Gleichung (12) und durch Umstellen Geradengleichung (13):

$$k \cdot t = \frac{1}{[A]_0 - [B]_0} \cdot \ln \frac{[A] \cdot [B]_0}{[A]_0 \cdot [B]} \quad (12)$$

$$\ln \frac{[A]}{[B]} = kt([A_0] - [B_0]) + \ln \frac{[A_0]}{[B_0]} \quad (13)$$

Ergibt die Auftragung von $\ln[A]$ als Funktion der Zeit eine Gerade, handelt es sich um eine Reaktion 1. Ordnung bezogen auf Edukt A bzw. B. Erhält man demgegenüber aus $\ln([A]/[B])$ gegen die Zeit eine Gerade, liegt eine Reaktion 2. Ordnung bezogen auf beide Edukte vor (**Abb. 31**). Im ersten Fall ist die Steigung $m = -k$ bzw. k und im zweiten Fall $m = k([A]_0 - [B]_0)$.

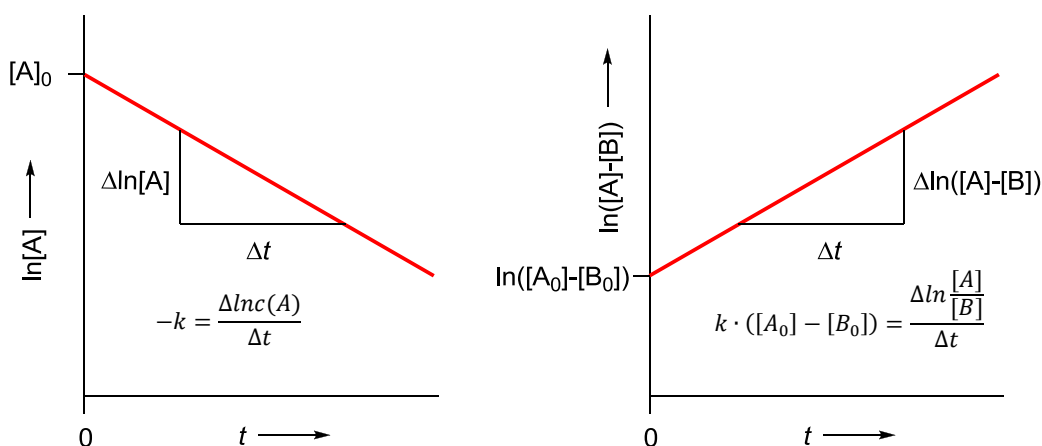
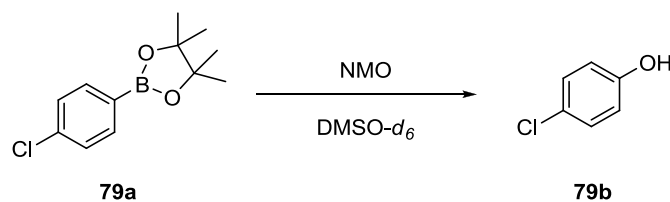


Abbildung 31: Lineare Auftragung nach den Geschwindigkeitsgesetzen 1. Ordnung (links) und 2. Ordnung (rechts).

3.3.2 Bestimmung der Reaktionsordnung – Integrationsmethode

Die Daten für die folgenden Berechnungen lieferten die bereits aufgenommenen $^1\text{H-NMR}$ Spektren aus den temperatur- und konzentrationsabhängigen Messungen. Tabelle 19 fasst die gemachten Experimente zusammen. Da die graphische Darstellung der Konzentrationsverläufe dieser Experimente bereits in den vorherigen Kapiteln gezeigt wurde, werden im Folgenden nur die logarithmierten Verläufe präsentiert (**Abb. 32, 33, 34**). Das jeweilige Bestimmtheitsmaß bzw. der Determinationskoeffizient R des linearen Fits ist in Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 19: Eingesetzte Edukt- und NMO-Konzentrationen^a



| Experiment | [Ester] [mol/L] | [NMO] [mol/L] ^b | NMO [Äq.] | T [°C] |
|------------|-----------------|----------------------------|-----------|--------|
| 1 | 0.294 | 0.791 | 2.7 | 40 |
| 2 | 0.301 | 0.767 | 2.6 | 60 |
| 3 | 0.301 | 0.784 | 2.6 | 80 |
| 4 | 0.294 | 0.439 | 1.5 | 60 |
| 5 | 0.314 | 0.136 | 0.4 | 60 |
| 6 | 0.515 | 1.424 | 2.8 | 60 |
| 7 | 0.531 | 0.418 | 0.8 | 60 |
| 8 | 0.147 | 0.422 | 2.9 | 60 |

^a Reaktionsbedingungen: 500 μL DMSO- d_6 , 200 μL Standardlösung (0.507 M; DMB in DMSO- d_6); ^b NMO-Konzentration per ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

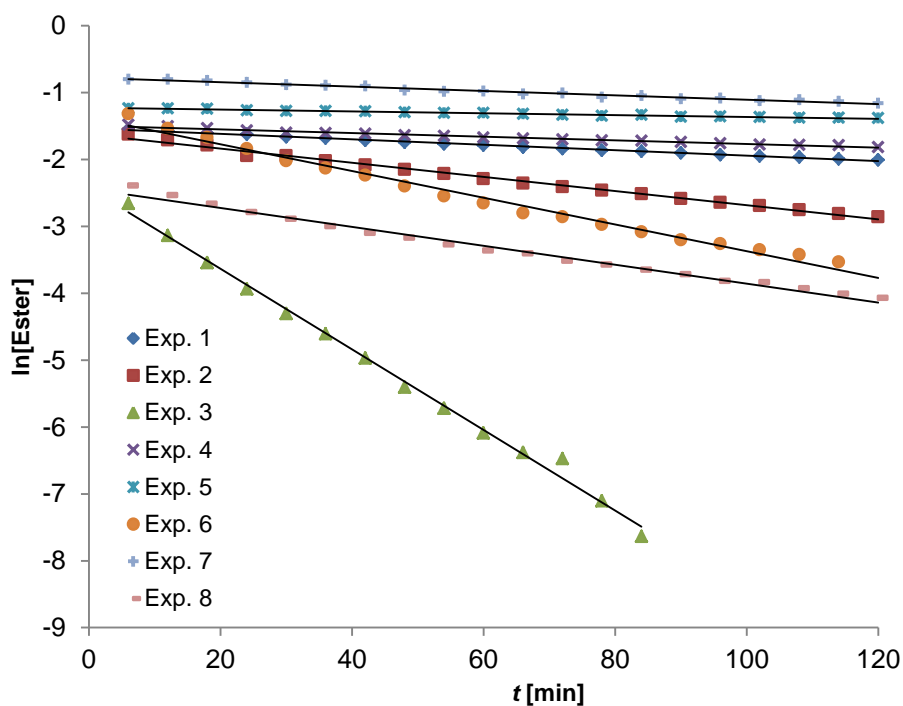


Abbildung 32: Auftragung nach dem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung ($\ln[\text{Ester}]$ gegen t).

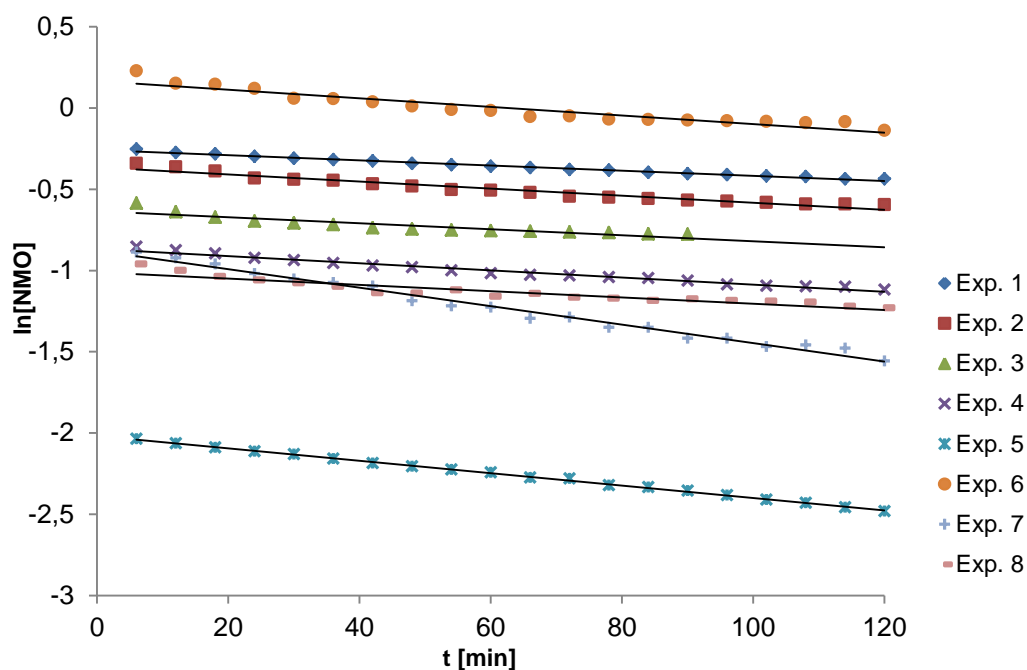


Abbildung 33: Auftragung nach dem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung ($\ln[\text{NMO}]$ gegen t).

Die Determinationskoeffizienten der ersten beiden Plots ($\ln[\text{Ester}]$ und $\ln[\text{NMO}]$ gegen die Zeit, **Abb. 32, 33**; **Tab. 20**) lassen keinen Schluss darüber zu, ob die Reaktionsordnung bezüglich der Edukte Boronsäureester und NMO jeweils eins beträgt, da die Abweichungen mit Ausnahme der Experimente 1 – 3 für den Boronsäureester zur idealisierten Gerade zu groß sind (**Tab. 20**).

Tabelle 20: Determinationskoeffizient R der durchgeführten Experimente.

| Experiment ^a | R-Werte | | |
|-------------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|
| | $\ln[\text{Ester}]$ | $\ln[\text{NMO}]$ | $\ln([\text{Ester}]/[\text{NMO}])$ |
| 1 | 0.9958 | 0.9878 | 0.9953 |
| 2 | 0.9937 | 0.9497 | 0.9969 |
| 3 | 0.9951 | 0.8270 | 0.9955 |
| 4 | 0.9818 | 0.9755 | 0.9669 |
| 5 | 0.9836 | 0.9986 | 0.9958 |
| 6 | 0.9863 | 0.8995 | 0.9903 |
| 7 | 0.9771 | 0.9854 | 0.9820 |
| 8 | 0.9876 | 0.8824 | 0.9935 |

^a Reaktionstemperaturen: E1: 40 °C; E3: 80 °C; E2, 4 – 8: 60 °C.

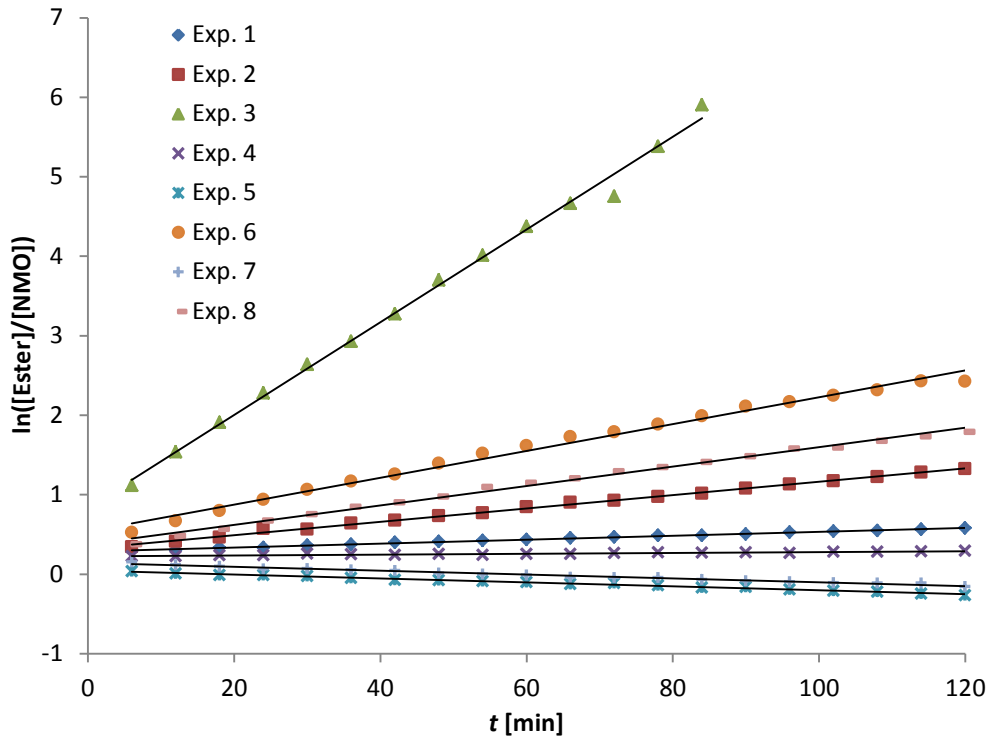


Abbildung 34: Auftragung nach dem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung ($\ln([Ester]/[NMO])$ gegen t).

Demgegenüber liefert der dritte Plot (**Abb. 34**) mit Ausnahme der Experimente 4 und 6 eindeutige Ergebnisse, wonach die Reaktion bezüglich der beiden Edukte Ester und NMO 2. Ordnung ist. Möglicherweise folgt die Reaktion bezüglich des jeweiligen Eduktes einer gebrochenen Ordnung, aus deren Summe sich zwei ergibt oder aber die Reaktionsparameter zur Bestimmung wurden nicht ideal gewählt.

Zusammenfassend ist die Reaktion bezogen auf die Edukte 2. Ordnung. Leider kann über die Gesamtordnung der Reaktion nach wie vor nur spekuliert werden, da sich die Konzentrationsverläufe des Intermediats aufgrund von Signalüberlagerung und geringer Intensitäten schlecht verfolgen ließ bzw. die erhalten Daten starken Schwankungen unterlagen. Dass es sich beim Abbau des Intermediats um eine Reaktion 0. Ordnung handelt, kann allerdings mit einiger Sicherheit ausgeschlossen werden, da die Funktion der Konzentration gegen die Zeit keine Gerade ergab.

3.3.3 Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k und Aktivierungsenergie E_A

Wie bereits bei den temperaturabhängigen Untersuchungen erläutert, ist die Geschwindigkeitskonstante k stark temperaturabhängig und nimmt mit steigender Temperatur exponentiell zu. Die Arrhenius-Gleichung (**Gl. 3**) beschreibt diesen Zusammenhang und ermöglicht die Bestimmung der Aktivierungsenergie. Logarithmiert man Gleichung **3**, so erhält man Gleichung **14**:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (14)$$

Wird nun $\ln k$ gegen $1/T$ aufgetragen, so erhält man eine Gerade mit der Steigung $m = -E_a/R$ und dem Schnittpunkt $\ln A$ der Y-Achse. Die Aktivierungsenergie lässt sich nun graphisch ermitteln.

Zur Verfügung standen die Daten der Experimente 1 – 3 (40, 60, 80 °C). Die Werte für k wurden aus dem $\ln([\text{Ester}]/[\text{NMO}])$ gegen t Plot berechnet und ein Wert $72.96 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ für die Aktivierungsenergie ermittelt (**Abb. 35, Tab. 21**).

Tabelle 21: Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten und der Aktivierungsenergie E_a .

| Experiment | T [K] | $10^3/T$ | $k [\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}]$ | $\ln k$ | $E_a [\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$ |
|------------|--------|----------|--|---------|---------------------------------------|
| 1 | 313.15 | 3.1934 | $8.283\cdot 10^{-5}$ | -9.399 | |
| 2 | 333.15 | 3.0017 | $3.004\cdot 10^{-4}$ | -8.110 | 72.959 |
| 3 | 353.15 | 2.8317 | $2.012\cdot 10^{-3}$ | -6.209 | |

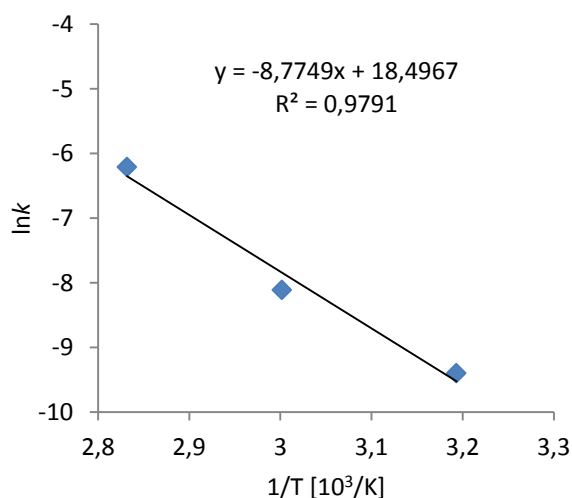
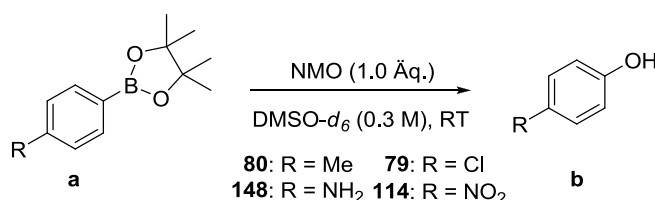


Abbildung 35: Arrhenius-Plot zur Bestimmung von E_a .

Im Rahmen der Masterarbeit von H. Biehler wurde die Aktivierungsenergie im Zuge kinetischer Untersuchungen zur NMO vermittelten Phenolsynthese ebenfalls bestimmt.¹⁵³ Aus insgesamt fünf Wertepaaren wurde eine Aktivierungsenergie von $65.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} \pm 12.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ berechnet. Beide Ergebnisse sind konsistent und beschreiben einen Wert, der im Bereich von Lösungsreaktionen zweiter Ordnung liegt ($34 - 112 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).¹⁵³ Weiterhin stimmen die ermittelten Werte mit der Beobachtung überein, dass die Reaktion auch bei Raumtemperatur abläuft ($< 85 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

3.3.4 Substituenteneinfluss

Im Folgenden sollte weiterhin der Zusammenhang zwischen den Substituenten am Aromaten und der Reaktivität näher untersucht werden. Hierzu wurden vier Testsubstrate, zwei elektronenreiche (+I, +M) und zwei elektronenarme Aromaten (-I, -M), gemeinsam mit je 1.0 Äq. NMO in DMSO-*d*₆ bei gleicher Konzentration und Raumtemperatur versetzt und der Reaktionsfortschritt per ¹H-NMR-Spektroskopie über einen längeren Zeitraum verfolgt (**Schema 29, Abb. 36**).



Schema 29: Oxidation unterschiedlich elektronenreicher Arylboronsäureestern.

Es erfolgten je drei Messungen, für die Substrate **80a** und **79a** nach 1, 3 und 24 h, für die Verbindungen **148** und **114** nach 30 min, 2 und 24 h. Dargestellt ist jeweils der Bereich der aromatischen Protonen, wobei ein Dublett je zwei chemisch äquivalenten Protonen entspricht. Der direkte Vergleich zwischen Methyl- und Chlorsubstituent verdeutlicht, dass der elektronenreichere Aromat **80a** (+I-Effekt) träger reagiert als das -I-Pendant **79a**.

¹⁵³ H. Biehler, Masterarbeit, Universität Hamburg, 2014.

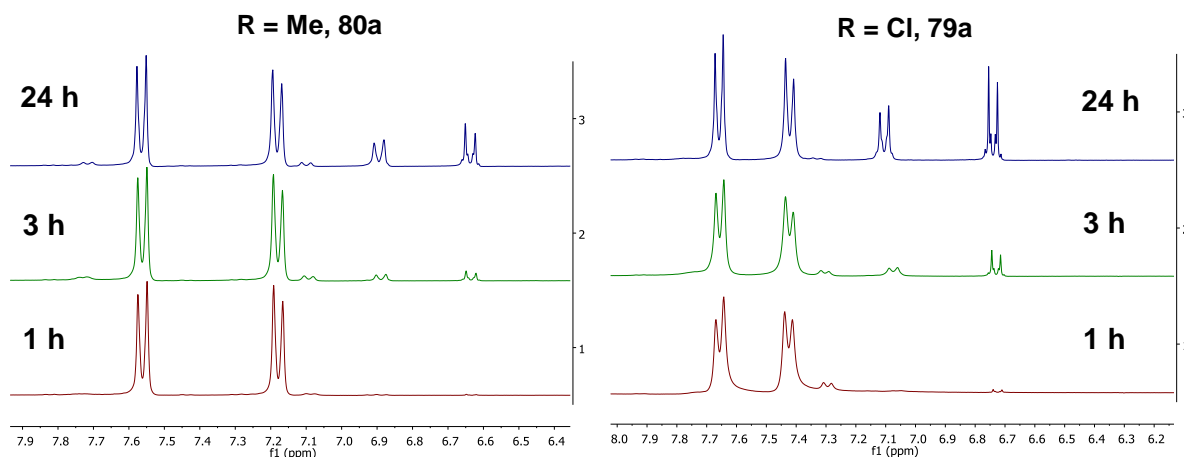


Abbildung 36: Aromatische Protonen: +I-Substituent (**80a**), links; -I-Substituent (**79a**), rechts.

Nach 24 h ergibt sich ein Edukt/Produkt-Verhältnis von 3.3:1 für **80a** und 2.2:1 für den chloresubstituierten Aromaten **79a** (-I-Effekt) (**Abb. 36**). Diese Tendenz lässt sich auch für die Substrate **148** und **114** beobachten.

Während das aromatische System durch das freie Elektronenpaar der Aminogruppe Resonanzstabilisierung erfährt und der dadurch sehr elektronenreiche Aromat äußerst langsam reagiert, bewirkt die Nitrogruppe das Gegenteil. Die Elektronendichte im Ring wird deutlich herabgesetzt, die Folge ist ein schneller Umsatz und damit eine stark begünstigte Phenolbildung (**Abb. 37**).

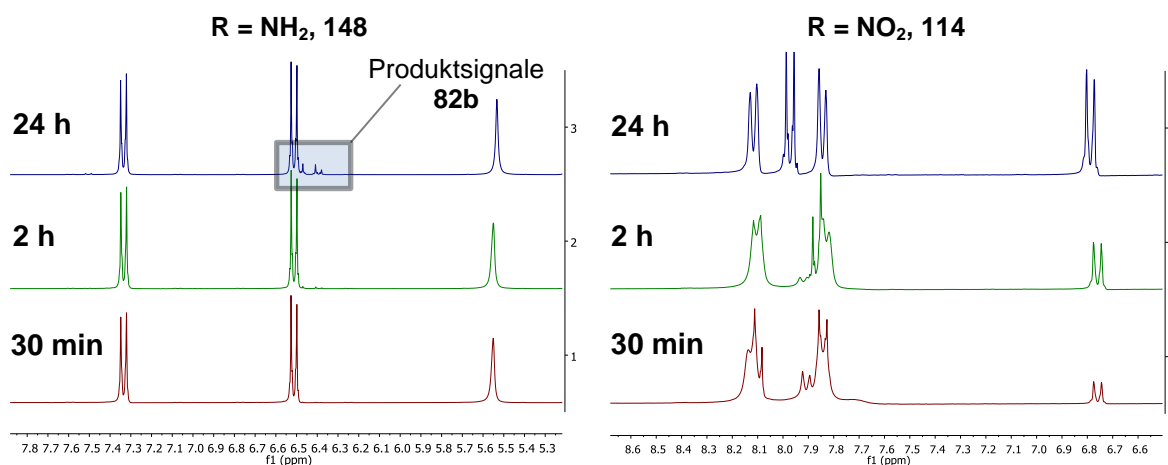


Abbildung 37: Aromatische Protonen: +M-Substituent (**148**), links; -M-Substituent (**114**), rechts.

Aus Integration der entsprechenden Signale resultiert ein Edukt/Produkt-Verhältnis für **148** von 14.5:1 und für **114** von 1.1:1 (**Abb. 37**). Die chemischen Verschiebungen der

aromatischen Protonen von *p*-Hydroxyanilin liegen sehr dicht beieinander und überschneiden sich teilweise mit denen von **148**. Als Resultat dieser Untersuchungen ergibt sich für die NMO-vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäurepinacolestern folgende Reaktivitätsskala:

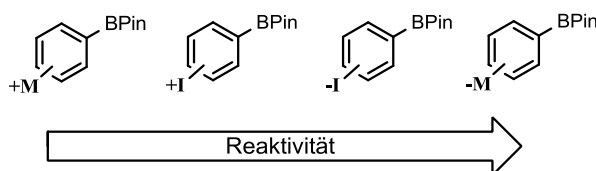


Abbildung 38: Reaktivitätsskala für Arylboronsäurepinacolester.

Dabei lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass die Lewis-Acidität des Bor-Atoms durch elektronenschiebende Substituenten am Aromaten signifikant herabgesetzt wird, wodurch der nucleophilen Angriff des NMO auf den Boronsäurepinacolester und die Bildung des Borat-Komplexes-**A** deutlich erschwert wird.

3.3.5 Fehlerdiskussion

Klassische Verfahren zur Verfolgung des Umsatzes einer chemischen Reaktion sind beispielsweise die Messung der Lichtabsorption, der Leitfähigkeit oder bei optisch aktiven Spezies auch der optischen Aktivität. Die Messung der Konzentrationsänderung mittels NMR-Spektroskopie ist eher untypisch und birgt einige Fehlerquellen. Zum Beispiel findet im NMR-Röhrchen über den Zeitraum der Messung keine gleichmäßige Durchmischung der Reaktionslösung mehr statt. Weiterhin konnten nicht bei allen Messungen die Inhomogenitäten des Magnetfeldes durch den Shimming-Prozess behoben werden, was bei der manuellen Peakflächenintegration und Phasenkorrektur zu zusätzlichen Abweichungen führte. Dabei unterliegt die manuelle Werteentnahme aus den ^1H -NMR-Spektrum grundsätzlich einem systematischen Fehler. Ferner wurden alle ^1H -NMR-Messungen für ein bestimmtes System jeweils nur einmal durchgeführt, womit sich kein Mittelwert bestimmen lässt und die zufällige Abweichung nicht ermittelt werden kann. Für eine exaktere Bestimmung der Aktivierungsenergie wären zusätzliche Messungen bei weiteren Temperaturen und die mehrfache Wiederholung der gemachten Experimente notwendig. Für die Ermittlung der Reaktionsordnung ist außerdem zu beachten, dass die eingesetzten Stoffe

und Lösungen zwar die höchstmögliche Reinheit aufwiesen, aber im Rahmen der Messungen der Feuchtigkeits- oder Sauerstoffausschluss nicht garantiert werden konnte.

3.4 Alternative Oxidationsreagenzien

3.4.1 Einsatz von Trimethylamin-*N*-oxid, *N*-Hydroxylamin, *N*-Hydroxysuccinimid und *N*-Hydroxybenzotriazolen

Neben NMO als effektivem Reagenz zur Oxidation von Arylboronsäuren, deren Estern und Trifluorboraten sollten noch weitere mögliche Sauerstoffdonoren gefunden und untersucht werden. Darunter sollten sowohl weitere *N*-Oxide als auch Stoffklassen-verwandte Reagenzien fallen. Naheliegend war daher der Einsatz von Hydroxylaminhydrochlorid (HACl, **149**; $pK_s = 5.97^{154}$) auf der einen und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS, **150**; $pK_s = 6.1^{155}$) auf der anderen Seite. Beide Verbindungen reagieren in Wasser im Gegensatz zu NMO schwach sauer. Darüber hinaus wurden weitere *N*-Hydroxy-Verbindungen wie HOBt **151** ($pK_s = 4.60^{156}$) und HOAt **152** ($pK_s = 3.28^{161}$) untersucht sowie hydratfreies Trimethylamin-*N*-Oxid **153** (TMAO) als Oxidans gewählt.

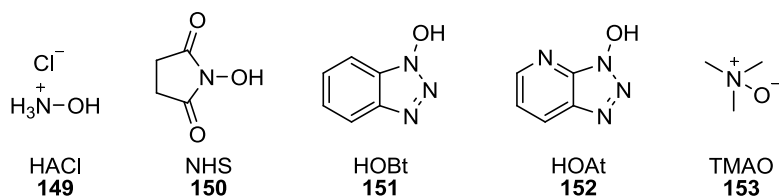


Abbildung 39: Zu untersuchende Hydroxylierungsreagenzien.

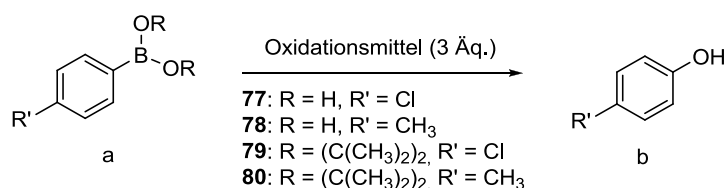
Testsubstrate waren wie in einigen vorherigen Untersuchungen die *p*-Chlor- und *p*-Methylphenylboronsäuren **77a** und **78a** sowie deren beiden Pinacolester **79a** und **80a**. Standardmäßig wurden drei Äquivalente der *N*-Hydroxyverbindungen in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen mit den Substraten umgesetzt (**Tab. 22**).

¹⁵⁴ T. C. Bissot, R. W. Parry, D. H. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 796 – 800.

¹⁵⁵ A. Gao, X. Yang, C. Zhang, G. Long, J. Pu, Y. Yuan, H. Liu, Y. Li, F. Liao, *Chem. Cent. J.* **2012**, *6*, 142 – 151.

¹⁵⁶ R. Subirós-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394 – 9403.

Tabelle 22: Experimente zur Phenolsynthese mittels alternativer Oxidationsmittel ^a



| Eintrag | Substrat | Oxidans | Solvens | T [°C] | Dauer [h] | Beobachtungen ^b |
|-----------------|------------|---------|----------------------------------|--------|-----------|---|
| 1 | 77a | TMAO | EtOAc | 85 | 1 | 100 % Umsatz |
| 2 | 79a | TMAO | Toluol | 110 | 2 | 100 % Umsatz |
| 3 | 79a | TMAO | EtOAc | 85 | 2 | 100 % Umsatz |
| 4 | 80a | TMAO | Toluol | 110 | 2 | 100 % Umsatz |
| 5 | 80a | TMAO | EtOAc | 85 | 1 | 100 % Umsatz |
| 6 | 77a | HACl | EtOAc | 85 | 17 | kein Umsatz |
| 7 | 77a | HACl | Dioxan/H ₂ O (2:1) | 110 | 17 | kein vollständiger Umsatz |
| 8 | 78a | HACl | Dioxan/H ₂ O (2:1) | 110 | 24 | kein Umsatz |
| 9 | 79a | HACl | Toluol | 110 | 7 | kein Umsatz |
| 10 | 79a | HACl | DMF | 155 | 18 | kein Umsatz |
| 11 | 80a | HACl | Toluol + 3 Äq. Et ₃ N | 110 | 18 | kein Umsatz |
| 12 | 80a | HACl | EtOAc + 5 Äq. Et ₃ N | 85 | 18 | minimaler Umsatz |
| 13 | 80a | HACl | THF + 5 Äq. Et ₃ N | 70 | 18 | minimaler Umsatz |
| 14 | 80a | HACl | Dioxan/H ₂ O (2:1) | 110 | 18 | minimaler Umsatz |
| 15 | 77a | NHS | - | 120 | 17 | kein Umsatz |
| 16 | 77a | NHS | EtOAc | 85 | 17 | kein Umsatz |
| 17 | 77a | NHS | THF | 70 | 17 | minimaler Umsatz |
| 18 | 77a | NHS | Dioxan/H ₂ O (2:1) | 110 | 24 | minimaler Umsatz |
| 19 | 78a | NHS | - | 120 | 15 | kein Umsatz |
| 20 | 78a | NHS | THF | 70 | 15 | kein Umsatz |
| 21 | 78a | NHS | Dioxan/H ₂ O (2:1) | 110 | 24 | minimaler Umsatz |
| 22 | 79a | NHS | - | 120 | 15 | kein Umsatz |
| 23 | 79a | NHS | EtOAc | 85 | 15 | kein Umsatz |
| 24 | 79a | NHS | THF | 70 | 15 | minimaler Umsatz |
| 25 ^c | 79a | HOBt | Dioxan | 85 | 5 | kein Umsatz (auch nach H ₂ O Zugabe nicht) |
| 26 ^c | 80a | HOBt | Dioxan | 85 | 5 | kein Umsatz |
| 27 ^c | 79a | HOAt | Dioxan | 85 | 1.5 | kein Umsatz |
| 28 ^c | 80a | HOAt | Dioxan | 85 | 1.5 | kein Umsatz |

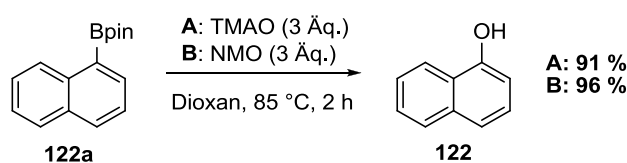
^a Bedingungen: 30 – 80 µmol Maßstab, 0.2 M; ^b Reaktionsfortschritt mittels DC-Kontrolle verfolgt; ^c 40 µmol Maßstab, 0.2 M.

Aus Tabelle 22 wird schnell ersichtlich, dass TMAO eine wesentlich höhere Reaktivität aufweist als beispielsweise NHS oder HAtCl und dabei die Phenolbildung in ähnlich effizienter Weise wie NMO herbeiführt. Unabhängig von Substrat und Lösungsmittel findet innerhalb von maximal 2 h der komplette Umsatz des Startmaterials hin zum Phenol statt (Tab. 22, Einträge 1 – 5). TMAO wird dabei zu Trimethylamin reduziert, was im Gegensatz zu *N*-Methylmorpholin eine stärkere Base darstellt.¹⁵⁷

Hydroxylaminhydrochlorid hingegen zeigte keine bis minimale Reaktivität. Mit Ausnahme der Einträge 7 und 14 konnte ein geringfügiger Umsatz zum *p*-Kresol bzw. *p*-Chlorphenol nach 18 h nur durch Zugabe von Et₃N beobachtet werden (Einträge 11 – 13). *N*-Hydroxysuccinimid wies gleichsam schlechte Hydroxylierungseigenschaften auf. Lediglich in wässrigen Dioxanlösungen oder THF wurde ein minimaler Umsatz nachgewiesen (Einträge 17, 18, 21, 24). Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Ausgangsverbindungen nicht auch bereits durch Luftsauerstoff und die harschen Reaktionsbedingungen zersetzten. Lösungsmittelfreie Experimente bei 120 °C (Einträge 15, 19, 22) zeigten ebenfalls keine Phenolbildung. Auch die eingesetzten Peptidkupplungsreagenzien HOBt und HOAt wiesen keinerlei Aktivität gegenüber den eingesetzten Boronsäureestern auf (Einträge 25 – 28).

Diese Ergebnisse überraschen nicht, da die Verbindungen in ihrer protonierten Form schwache Säuren und schlechte Lewis-Basen darstellen und erst die Zugabe einer Base die Reaktion zu begünstigen scheint. Wie einleitend erwähnt, beschreiben Kianmehr *et al.* die Phenolsynthese aus Arylboronsäuren /-estern mit moderaten Ausbeuten mittels HAtCl 153 nur durch Zugabe der starken Base NaOH (Tab. 3, Eintrag 18).⁶⁷

Da aber Trimethylamin-*N*-oxid ähnlich gute Hydroxylierungseigenschaften wie NMO aufwies, wurden zum direkten Vergleich mit NMO weiterhin zwei Experimente mit 1-Naphtylboronsäurepinacolester 122a bei 85 °C durchgeführt (Schema 30).



Schema 30: Darstellung von Naphthol mittels TMAO (A) und NMO (B).

¹⁵⁷ H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5441 – 5444.

Beide *N*-Oxide zeigen einen schnellen, sauberen Umsatz und liefern das gewünschte Naphthol in sehr guten Ausbeuten. Einen signifikanten Unterschied in ihren Oxidationseigenschaften kann man allerdings nicht feststellen.

Somit verdeutlichen diese Experimente abschließend, dass nicht nur NMO, sondern möglicherweise *N*-Oxide im Allgemeinen gute Oxidationsmittel von Arylboronsäuren und deren Estern darstellen. Das weitere Interesse galt daher der *N*-Oxidsynthese und der Testung der dargestellten Verbindungen. Zeigen

3.4.2 Synthese monodentater *N*-Oxide

Zur Darstellung dieser wurden zwei verschiedene Syntheseprotokolle angewandt (**Tab. 23**). Nach einer ersten Vorschrift von Richardson und Balagam aus dem Jahr 2008¹⁵⁸, im Folgenden **A1**, wurden die Zielverbindungen in einem Methanol/Wasser-Gemisch mit 30%iger H₂O₂-Lösung und CO₂ als Aktivator aus den jeweiligen Aminen dargestellt. Das eigentliche Standardprotokoll wurde dabei von A. K. J. Roth im Rahmen seiner Doktorarbeit dahingehend optimiert, dass neben Wasser anstelle von Aceton Methanol eingesetzt wurde und die Äquivalente H₂O₂ von 5.0 auf 1.1 reduziert werden konnten.¹³¹ Das zweite Protokoll nach Zhu und Espenson, welches eng mit Epoxidierungsprotokollen für terminale Alkene verknüpft ist¹⁵⁹, sah die Verwendung von Methyltrioxorhenium (MTO) als Katalysator und H₂O₂ als Oxidationsmittel vor (**A2**).¹⁶⁰

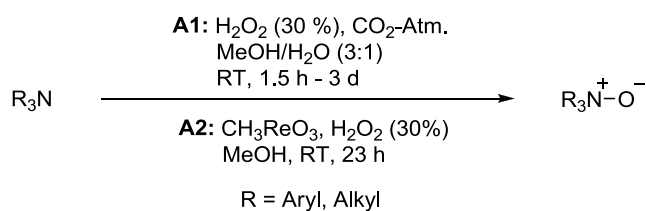
Alle Amine wurden vorab destilliert und frisch eingesetzt. Während die aliphatischen *N*-Oxide entweder mittels Extraktion (H₂O/Diethylether) oder durch Zugabe von Braunstein auf Silica und anschließender Lyophilisierung aufgearbeitet wurden, ließ sich das Anilin-*N*-oxid **159** unter Verwendung eines DCM/MeOH-Gemisches (10:1 v/v), säulenchromatographisch reinigen. Mit Ausnahme von Tributylamin-*N*-oxid **158** wurden alle aliphatischen Produkte in hoher Reinheit und sehr guten Ausbeuten erhalten (**Tab. 23, Einträge 1 – 5**). Die moderate Ausbeute von 41 % für Verbindung **158** könnte auf unvollständigen Umsatz des Eduktes zurückzuführen sein.

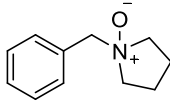
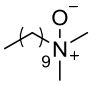
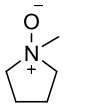
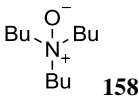
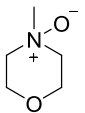
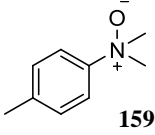
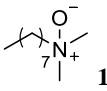
¹⁵⁸ B. Balagam, D. E. Richardson, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173 – 1178.

¹⁵⁹ a.) C. Copéret, H. Adolfsson, K. B. Sharpless, *Chem. Commun.* **1997**, 1565 – 1566, b.) J. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189 – 6190, c.) C. Copéret, H. Adolfsson, T.-A. V. Khuong, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1740 – 1741.

¹⁶⁰ Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1326 – 1332.

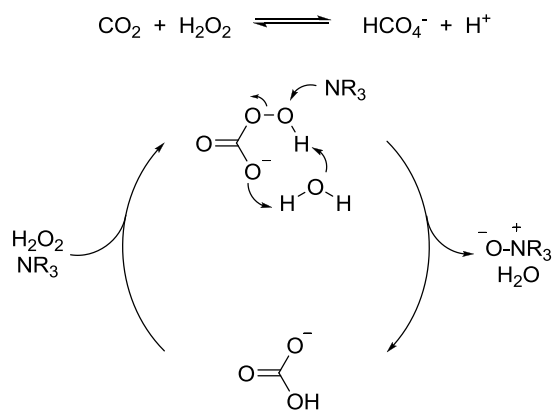
Tabelle 23: *N*-Oxid Synthese nach **A1** und **A2**^a



| Eintrag | <i>N</i> -Oxid | n·H ₂ O ^b | Ausbeute [%] ^c | Eintrag | <i>N</i> -Oxid | n·H ₂ O ^b | Ausbeute [%] ^c |
|---------|--|---------------------------------|---------------------------|---------|--|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1 |  154 | 0.96 | 92 (A1) | 5 |  157 | 0.36 | 91 (A1) |
| 2 |  155 | 0.94 | 86 (A1) | 6 |  158 | 2.30 | 41 (A1) |
| 3 |  142 | 1.05 | 83 (A1) | 7 |  159 | 1.58 1.18 | 64 (A1) 76 (A2) |
| 4 |  156 | 1.12 | 85 (A1) | | | | |

^a Bedingungen: 3.3 – 35 mmol Maßstab, **A1**: 1.0 M, **A2**: 0.36 M; ^b Wassergehalt mittels quantitativer NMR-Spektroskopie bestimmt (200 µL Standardlösung: 0.507 M, 1,4-Dimethoxybenzol); ^c isolierte Ausbeuten

Die Darstellung des auch von J. R. Falck eingesetzten *N*-Oxids **159** konnte mit beiden Methoden in zufriedenstellendem Maße erreicht werden. Mit einer Ausbeute von 64 % nach A1 und 76 % nach A2 kann die Rhenium-katalysierte Variante tendenziell präferiert werden.



Schema 31: *N*-Oxidation nach Richardson und Balagam.

Während die aktive Spezies im Protokoll nach Richardson *et al.* das Peroxohydrogen-carbonat-Anion darstellt, welches sich in einem Gleichgewicht aus CO₂ und H₂O₂ bildet und schließlich das tertiäre Amin oxidiert (**Schema 31**)¹⁵⁸, wird für den MeReO₃-katalysierten Prozess zunächst die Bildung eines Peroxorhenium-Komplexes aus H₂O₂ und MeReO₃ angenommen. Möglicherweise beruht der folgende *N*-Oxidationsprozess, wie von Pombeiro *et al.* für die Oxidation von Alkanen beschrieben¹⁶¹, auf der Bildung von Hydroperoxid- und Hydroxid-Radikalen und einem Angriff dieser auf das entsprechende Amin.

3.4.3 Alternative *N*-Oxide zur Phenoldarstellung

Mit einigen *N*-Oxiden aus den Arbeiten von A. K. J. Roth¹³¹ und H. Biehler¹⁶² und den hier zusätzlich synthetisierten *N*-Oxiden wurde nun ein Screening durchgeführt, um zu klären, ob und in welchem Maße auch andere *N*-Oxide neben NMO **142**, *N,N*-Dimethyltoluidin-*N*-oxid **159** oder TMAO **153** zur Hydroxylierung von Arylboronsäuren geeignet sind. 4-Methylphenylboronsäurepinacolester **80a** diente als Standardsubstrat und wurde gemeinsam mit 3.0 Äq. *N*-Oxid bei 80 °C zur Reaktion gebracht. Ein Großteil der Reaktionen wurde in deuteriertem DMSO-*d*₆ direkt im NMR-Röhrchen unter Zugabe einer Standardlösung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle **24** zusammengefasst.

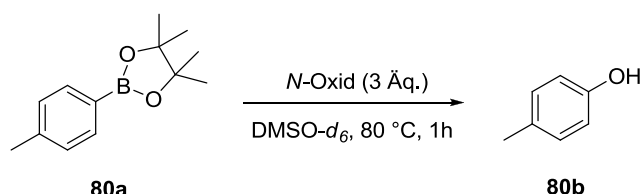
Beinahe alle *N*-Oxide aus Tabelle **24** zeigen eine Reaktivität gegenüber dem Standardsubstrat **80a** und liefern *p*-Kresol **80b** in einer sauberen Reaktion als einziges und gewünschtes Produkt. Ausnahmen stellen hier die Pyridin-*N*-Oxide (**Tab. 24, Einträge 10, 11**) dar, mit denen die Phenolbildung bei genannten Bedingungen nicht stattfindet. Die mäßige Löslichkeit dieser sowohl in Dioxan als auch DMSO kann als eher nebensächlich betrachtet werden, da auch andere schlecht lösliche *N*-Oxide einen moderaten bis guten Umsatz zeigten (**Einträge 12, 14**). Entscheidend scheint vielmehr zu sein, dass die Elektronendichte des normalerweise elektronenarmen Aromaten Pyridin durch Verschiebung vom *N*-Oxid-Sauerstoffatom hin zum Ring erhöht wird und prinzipiell ein +M-Effekt zugrunde liegt. Gleichzeitig wird dadurch der anionische, nucleophile Charakter des *N*-Oxids herabgesetzt. Folglich scheinen Pyridin-*N*-oxide nicht in der Lage, Boronsäureester nucleophil anzugreifen und das Sauerstoffatom zu übertragen. Gestützt wird diese Überlegung durch die Analyse des

¹⁶¹ M. L. Kuznetsov, A. J. L. Pombeiro, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 307 – 318.

¹⁶² H. Biehler, Bachelorarbeit, Universität Hamburg, **2012**.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrums, welches keinen Hinweis auf einen Borat-Komplex lieferte. Interessant wäre in diesem Zusammenhang zu untersuchen, wie sich sehr elektronenreiche Pyridin-*N*-Oxide, wie beispielsweise Trimethoxypyridin-*N*-oxid, unter diesen Reaktionsbedingungen verhalten würden.

Tabelle 24: *N*-Oxid Screening zur Darstellung von *p*-Kresol ^a



| Eintrag | N-Oxid | Anmerkung ^b | Ausbeute ^c | Eintrag | N-Oxid | Anmerkung ^b | Ausbeute ^c |
|----------------|----------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------|
| 1 | 142 | hoher Umsatz nach 15 min | 96 % | 8 | 161 | moderater Umsatz nach 45 min | 60 % 88 % brsm. |
| 2 | 153 | hoher Umsatz nach 30 min | 86 % 94 % brsm. | 9 | 159 | sofortiger Umsatz nach Zugabe | 97 % nach 10 min |
| 3 | 158 | hoher Umsatz nach 15 min | 91 % 96 % brsm. | 10 ^e | 162 | schlechte Löslichkeit | - |
| 4 ^d | 156 | hoher Umsatz nach 35 min | 76 % 100 % brsm. | 11 | 163 | schlechte Löslichkeit | - |
| 5 | 157 | hoher Umsatz nach 30 min | 86 % 93 % brsm. | 12 ^d | 164 | schlechte Löslichkeit | 53 % 93 % brsm. |
| 6 | 160 | hoher Umsatz nach 10 min | 94 % 99 % brsm. | 13 ^d | 165 | moderater Umsatz nach 30 min | 77 % 92 % brsm. |
| 7 | 154 | hoher Umsatz nach 30 min | 85 % 97 % brsm. | 14 ^{d,f} | 166 | Schlechte Löslichkeit | 63 % 98 % brsm. |

^a Bedingungen: 140 μmol Maßstab, 0.2 M, je 100 μL Standard-Lösung (0.509 M, 1,4-Dimethoxybenzol);

^b Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt; ^c Ausbeute nach 1 h mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. ^d Es wurden je 1.5 Äq. der bidentaten *N*-Oxide eingesetzt; ^e Reaktion ausgeführt in 1,4-Dioxan, keine NMR-Analyse; ^f Relative Ausbeute aus Edukt/Produkt Verhältnis angegeben.

Von den linearen, aliphatischen *N*-Oxiden (**Tab. 24, Einträge 2 – 5**) lieferte Tributylamin-*N*-Oxid **158** die höchste Ausbeute mit 91 % *p*-Kresol und 5 % nicht umgesetzten Startmaterials. Tendenzen in der Reaktivität hinsichtlich der Kettenlänge lassen sich nicht ausmachen, da alle

N-Oxide bei 80 °C vollständig gelöst waren und im gleichen Zeitraum ähnlich guten Umsatz zeigten. Von den cyclischen *N*-Oxiden (**Einträge 6 – 8**) sticht vor allem das benzylierte Piperidin-*N*-oxid **160** heraus, durch welches sich bereits nach 10 min große Mengen Startmaterial in das Phenol überführen ließen (**Eintrag 6**). Demgegenüber verlief die Reaktion mit dem entsprechenden *N*-methylierten Piperidin **161** unerwartet mäßig. Neben der etwas schlechteren Löslichkeit von **161** in DMSO kann nur über einen entscheidenden Einfluss des Benzylsubstituenten von **160** spekuliert werden.

Das Anilin-*N*-Oxid **159** (**Eintrag 9**) lieferte die höchste Ausbeute und kürzeste Reaktionszeit. Nach den Ergebnissen von J. R. Falck überraschen diese Resultate nicht (s. **Kap. 1.1.6**).⁶⁸ Auch der Lösungsmittelwechsel von Dichlormethan zu Dimethylsulfoxid, sowie eine Temperaturerhöhung von Raumtemperatur auf 80 °C machen keinen Unterschied in der Effizienz dieses *N*-Oxids. Die Bildung des Borat-Komplexes und Übertragung des Sauerstoffatoms verläuft offensichtlich sehr schnell.

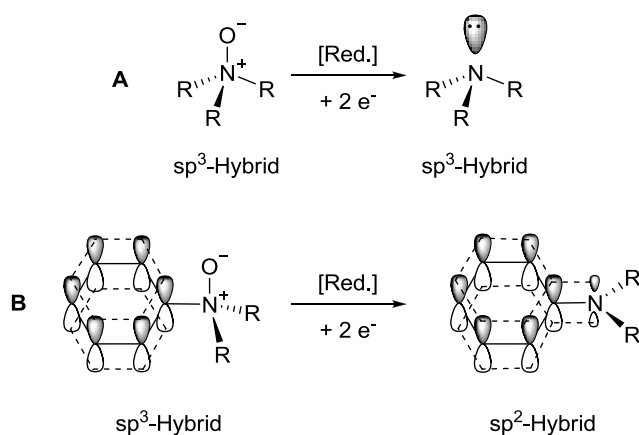


Abbildung 40: *N*-Hybridisierung vor und nach der Reaktion für aliphatische Amine (**A**) und Aniline (**B**).

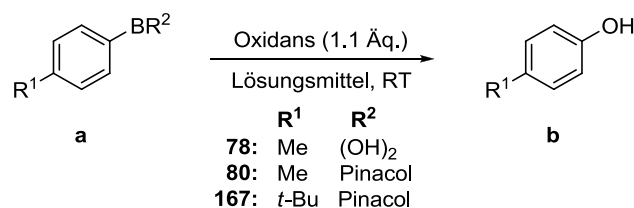
Dabei spielt der besondere elektronische Charakter der Aniline wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. Vermutlich wird der elektronenziehende Effekt des Aromaten ($-I$) auf das *N*-Oxid durch die beiden Methylgruppen am Stickstoffatom aufgefangen, sodass die Elektronendichte nicht signifikant herabgesetzt wird und der Angriff auf das Boratom nicht negativ beeinflusst ist. Möglicherweise ist die Triebkraft dann die Wiederherstellung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom und die damit verbundene Resonanzstabilisierung ($+M$), d.h. die Delokalisierung der Elektronen aus dem p-Orbital des Stickstoffatoms. Während bei der Reaktion der aliphatischen *N*-Oxide sich der Hybridisierungszustand (sp^3) nicht ändert, findet für die anilinischen *N*-Oxide gleichzeitig die Wiederherstellung des sp^2 -Hybridzustandes, des für dieses System elektronisch günstigeren Zustands statt (**Abb. 40**).

3.4.4 Peroxid-vermittelte Phenolsynthese

Auch die Peroxid-vermittelte Phenolsynthese wurde, wie einleitend erwähnt, in jüngster Zeit umfangreich untersucht und es wurden vielseitige Syntheseprotokolle entwickelt (s. **Kap. 1.1.6**). Als Ausgangsmaterialien dienen Arylboronsäuren, als Oxidationsmittel werden diverse Peroxide, wie beispielsweise *t*-Butylhydroperoxid (TBHP)⁶⁵, *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA)¹⁶³ oder schlicht Wasserstoffperoxid eingesetzt. Mit Ausnahme der MCPBA-vermittelten Hydroxylierung bedienen sich diese Methoden zusätzlich starker Basen wie KOH⁶⁵ oder auch der I₂-Katalyse.⁶² Bereits vor diesen Veröffentlichungen wurden dazu im Rahmen dieser Arbeit teilweise ganz ähnliche Untersuchungen angestellt. In unterschiedlichen Lösungsmitteln wurde der Effekt von Peroxiden auf Arylboronsäureester analysiert. Als Testsubstrate dienten 4-Methyl- und 4-*t*-Butylphenylboronsäurepinacolester **80a** und **167** und zum Vergleich 4-Methylphenylboronsäure **78a**. Für die nicht-wässrigen Lösungen wurden ausschließlich wasserfreie, über Molsieb gelagerte Lösungsmittel eingesetzt.

In einer ersten Versuchsreihe (**Tab. 25, 1 – 4**) wurden die Verbindungen **80a** und **78a** mit 1.1 Äq. H₂O₂ in einem MeOH/H₂O-Gemisch umgesetzt. Ferner wurde zusätzlich der mögliche Einfluss von CO₂ auf die Reaktion geprüft (**Eintrag 1**) und das Lösungsmittel zu 1,4-Dioxan gewechselt (**Eintrag 4**). Eine vorstellbare Beteiligung des CO₂ ähnlich dem nach Richardson und Balagam formulierten Mechanismus über ein Peroxohydrogencarbonat-Anion¹⁵⁸ (s. **Kap. 3.4.2**) wurde nicht beobachtet, konnte aber auch nicht ausgeschlossen werden. Die Vergleichsreaktion ohne CO₂-Atmosphäre lieferte nach gleicher Reaktionsdauer ebenso 98 % des gewünschten *p*-Kresols. Die Boronsäure **78a** wurde unter den gleichen Bedingungen ebenfalls zu 98 % in das entsprechende Phenol überführt. Die gleiche Reaktion in 1,4-Dioxan zeigte nach 25 h im Gegensatz dazu nur einen niedrigen Umsatz und lieferte das Produkt in geringen 35 % Ausbeute. Offensichtlich ist für einen hohen Umsatz ein protisch-polares Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch essentiell. Eine Aktivierung der beteiligten Reagenzien durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen erscheint in diesem Zusammenhang wahrscheinlich.

¹⁶³ D.-S. Chen, J.-M. Huang, *Synlett* **2013**, 3, 499 – 501.

Tabelle 25: Peroxid vermittelte Phenolsynthese ^a


| Nr. | R ¹ | R ² | Oxidans | Solvens | Bemerkungen | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|----------------|----------------|-------------------|--|-----------------------------|--|-----------|---------------------------|
| 1 | Me | Pinacol | CO ₂ /H ₂ O ₂ | MeOH/H ₂ O (2:1) | - | 24 | 98 |
| 2 | Me | Pinacol | H ₂ O ₂ | MeOH/H ₂ O (2:1) | - | 24 | 98 |
| 3 | Me | (OH) ₂ | H ₂ O ₂ | MeOH/H ₂ O (2:1) | - | 24 | 98 |
| 4 | Me | Pinacol | H ₂ O ₂ | Dioxan | - | 25 | 35 (47 brsm.) |
| 5 | Me | Pinacol | <i>t</i> -BuOOH | THF | 2.2 Äq. Oxidans | 120 | 68 |
| 6 | Me | Pinacol | NaH/ <i>t</i> -BuOOH | THF | H ₂ -Entwicklung | 1 | 80 |
| 7 | <i>t</i> -Bu | Pinacol | <i>t</i> -BuOOH | THF | 2.4 Äq. Oxidans, unter Ar-Atm., 50 °C | 42 | 24 (61 brsm.) |
| 8 | <i>t</i> -Bu | Pinacol | <i>t</i> -BuOOH | THF | 2.4 Äq. Oxidans, 50 °C | 42 | 52 (85 brsm.) |
| 9 ^c | <i>t</i> -Bu | Pinacol | NaH/ <i>t</i> -BuOOH | THF | H ₂ -Entwicklung unter Ar-Atm. | 0.75 | 80 |

^a Bedingungen (1-4): 1.0 mmol Maßstab, 0.2 M; (5-6): 0.5 mmol, 0.2 M; (7-9): 0.25 – 0.49 mmol, 0.2 M;

^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Als nächstes wurde *t*-BuOOH anstelle von H₂O₂ in aprotischem, schwach polarem Tetrahydrofuran eingesetzt (**Einträge 5 – 6**). Eine erste Reaktion mit 1.1 Äq. Peroxid unter Ar-Atmosphäre zeigte zunächst geringfügigen Umsatz nach 42 h. Erneute Zugabe von weiteren 1.1 Äq. *t*-BuOOH lieferte nach insgesamt 120 h das gewünschte Produkt mit 68 % Ausbeute (**Eintrag 5**). Die gleiche Reaktion mit zusätzlich 1.1 Äq. Natriumhydrid führte zu nahezu quantitativen Umsatz innerhalb einer Stunde und 80 % isoliertem Produkt (**Eintrag 6**).

Weiterhin wurde anhand von 4-*t*-Butylphenylboronsäurepinacolester **167** noch der Einfluss der Reaktionsatmosphäre untersucht (**Einträge 7 – 9**). Während die Reaktion nach 42 h, bei Zugabe von insgesamt 2.4 Äq. Peroxid und einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf

50 °C das gewünschte Phenol in nur 24 % Ausbeute lieferte (**Eintrag 7**), konnte selbiges unter exakt gleichen Bedingungen an Luft immerhin mit 52 % erhalten werden (**Eintrag 8**). Erwartungsgemäß fand die Produktbildung durch Zugabe von 1.1 Äq. NaH und unter Ar-Atmosphäre in 45 min statt; das Produkt wurde mit 80 % Ausbeute isoliert (**Eintrag 9**).

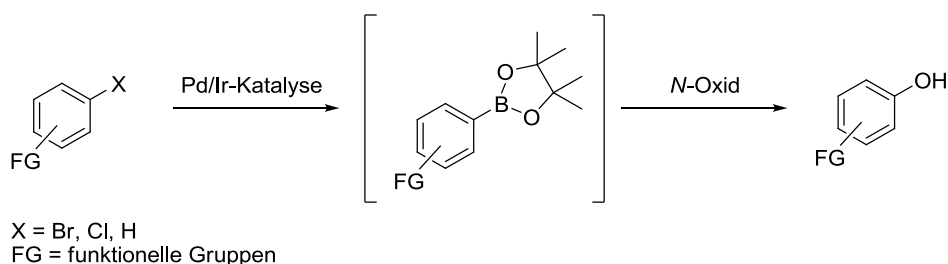
Zusammenfassend machen die Ergebnisse sehr klar deutlich, dass sich Arylboronsäuren/-ester auch ohne Zusatz einer Base oder Ko-Oxidantien durch Peroxide in die entsprechenden Phenole überführen lassen. H₂O₂ ist dabei deutlich reaktiver als *t*-BuOOH, ein protisch-polares Lösungsmittel und Luft beschleunigen die Reaktion. Für hohe Umsätze empfiehlt sich im Fall von *t*-BuOOH die Zugabe von NaH zur Deprotonierung der Peroxospezies.

Im direkten Vergleich mit der *N*-Oxid-vermittelten Phenolsynthese sind limitierende Faktoren dieses Ansatzes zum einen sicherlich die hohen Reaktionszeiten ohne Zugabe eines Aktivators und zum anderen ein engeres Produktspektrum. Oxidationsempfindliche Substrate wie beispielsweise Sulfide, Aldehyde oder Alkene sind vermutlich nur schlecht zugänglich. Das gleiche Problem ergibt sich durch Zugabe starker Basen wie NaH oder KOH. So lassen sich in den Peroxid-vermittelten Reaktionen keine Produktbeispiele für Sulfide oder Alkene finden (s. **Kap. 1.1.6, Tab. 3, Einträge 12 – 18**).⁵⁹⁻⁶⁵

3.5 Eintopf-Phenolsynthese

3.5.1 Einleitung

Wie bereits aus der Aufgabenstellung hervorgeht, leitete sich aus den bisherigen, erfolgreichen Ergebnissen ein weiteres Projekt dieser Arbeit ab: Die Phenolsynthese als Eintopfverfahren ausgehend von Arylhalogeniden und nicht-halogenfunktionalisierten Aromaten. Das Ziel war in erster Linie die Kombination von Palladium- und Iridium-katalysierter C-Hal-, C-H-Aktivierung und Borylierung mit anschließender *N*-Oxid-vermittelter Hydroxylierung zum Phenol (**Schema 32**).



Schema 32: Eintopf-Phenolsynthese ausgehend von funktionalisierten Aromaten.

Die bisherigen und einleitend bereits erwähnten Übergangsmetall-katalysierten Eintopf-Prozesse beispielsweise nach Taillefer⁴⁸, You⁴⁹ oder Wang⁵² (Cu-katalysiert) sowie Buchwald⁷⁵ oder Beller^{76,77} (Pd-katalysiert) zur Darstellung von Phenolen aus Arylhalogeniden erfordern in der Regel den Einsatz starker Basen wie KOH oder CsOH. Die einzige Ir-katalysierte Eintopfphenolsynthese von Smith und Maleczka *et al.*⁷³ bedient sich demgegenüber dem sehr reaktiven Pinacolboran und dem Peroxymonosulfat Oxone[®] (**Kap. 1.1.6, Tab. 3**).

3.5.2 Phenolsynthese aus Arylbromiden

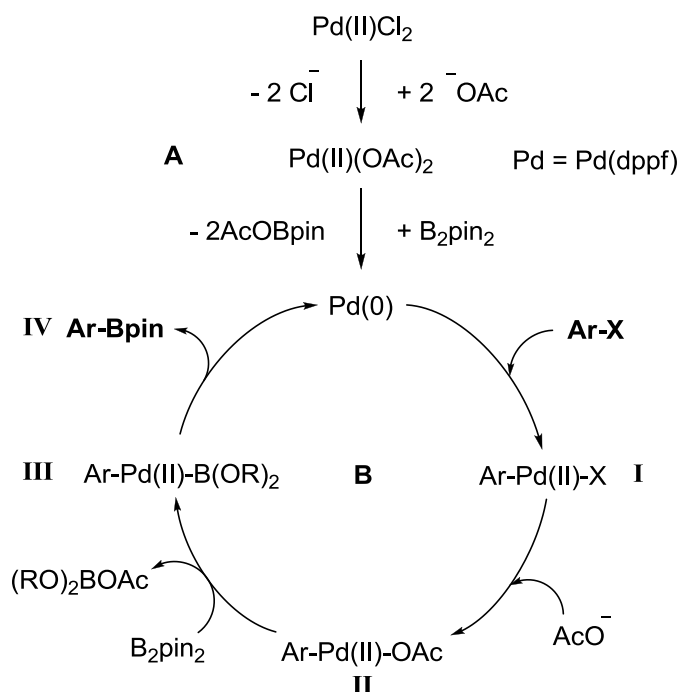
3.5.2.1 Palladium-katalysierte Borylierung und Hydroxylierung – Hintergrund

Die 1995 von Miyaura *et al.* veröffentlichte und einleitend erwähnte Palladium-katalysierte Kreuzkupplungs- und Borylierungsmethode^{91,92,115} wurde zur Darstellung der Boronsäureester aus Arylbromiden herangezogen. Es sollte untersucht werden, ob eine *in situ* Generierung der Ester und Hydroxylierung mittels NMO möglich ist. In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, inwiefern NMO den Katalysezyklus beeinflussen würde und ob es bereits von Anfang an zur Reaktionslösung gegeben werden könnte.

Die prinzipielle Annahme zum Borylierungsmechanismus ist, dass während des Katalysezyklus‘ zunächst die oxidative Addition der Palladium(0)-Spezies an das Arylhalogenid erfolgt und es anschließend zu einem Ligandenaustausch am ArPd(II)X-Addukt **I** vom Halogenid zum Acetat **II** kommt (**Schema 33, B**). Darauf folgende Transmetallierung zwischen Bis(pinacolato)dibor (kurz: Dibor) und der Palladium(II)-Spezies, begünstigt durch die nunmehr polarere Pd-O-Bindung, führt zu Intermediat **III** (Palladium = weiche Lewisäure, Sauerstoff = harte Lewisbase). Eine abschließende reduktive Eliminierung setzt den gewünschten Boronsäureester **IV** und die Pd(0)-Spezies frei. Wird als Katalysator keine Pd(0)-, sondern eine Pd(II)-Verbindung, wie z.B. Pd(dppf)Cl₂ eingesetzt, erfolgt die Reduktion zu Pd(0) vermutlich durch das Bis(pinacolato)dibor (**Schema 33, A**). Die Gruppe um C. S. Wei konnte 2013 zeigen, dass B₂pin₂ unter Bildung von zwei Teilen AcOBpin die aktive Pd(0)-Spezies generieren kann.¹⁶⁴

¹⁶⁴ C. S. Wei, G. H. M. Davies, O. Soltani, J. Albrecht, Q. Gao, C. Pathirana, Y. Hsiao, S. Tummala, M. D. Eastgate, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5822 – 5826.

Erst nach der reduktiven Eliminierung, so die Annahme, greift NMO den gebildeten Arylboronsäureester nucleophil an und es kommt zur Phenolbildung, wie sie in den vorherigen Kapiteln beschrieben wurde.



Schema 33: Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) **A** und anschließender Katalysezyklus nach Miyaura **B**.

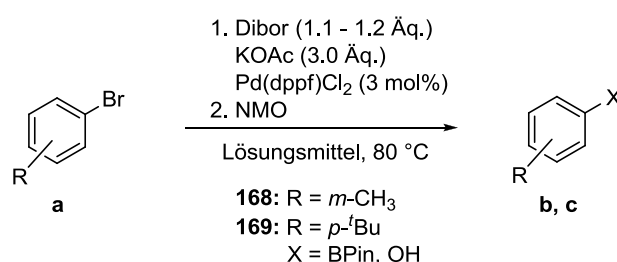
3.5.2.2 Voruntersuchungen

Die Eingangsexperimente wurden unter Ar-Atmosphäre mit den Arylbromiden **168a** und **169a** durchgeführt. Als Katalysator diente Pd(dppf)Cl₂, als Base KOAc und als Borylierungsreagenz Bis(pinacolato)dibor (**Tab. 26**). Weiterhin wurden verschiedene Lösungsmittel und Konzentrationen untersucht. Dabei wurden alle Lösungsmittel vor Zugabe zur Reaktionslösung 10 – 15 min entgast.

Zunächst erfolgte eine rein qualitative Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie und GC-MS (**Einträge 1 – 5**). Wurde NMO nach vollständiger Boronsäureesterbildung zur Reaktionslösung hinzugegeben, zeigte sich ein sauberer, vollständiger Umsatz hin zum Phenol (**Eintrag 3**). Gab man es hingegen gleich am Anfang dazu, wurde die Borylierung unterdrückt (**Eintrag 4**) und wurde auf KOAc als Base verzichtet, kam es ebenfalls nicht zur Esterbildung (**Eintrag 5**). In beiden Fällen färbte sich die Reaktionslösung schnell schwarz, was auf die Bildung von Palladiumoxid deutet.

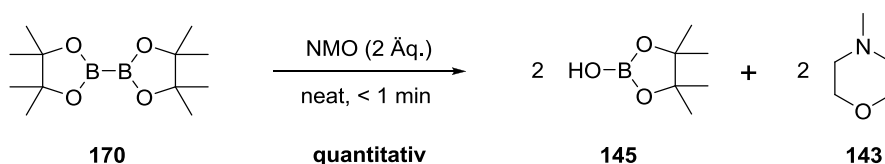
Folglich ist NMO nicht in der Lage analog zu KOAc im Katalysekreislauf zu fungieren. Vorstellbar ist, dass es zum einen den dppf-Phosphorliganden oxidiert und zum anderen Palladium selbst komplexiert und sowohl zur Reduktion als auch zur oxidativen Addition desaktiviert. Weiterhin reagiert NMO in einer Konkurrenzreaktion vermutlich mit B₂pin₂, wodurch letzteres dem Katalysezyklus nach und nach entzogen würde und es letztlich auch nicht mehr zur Transmetallierung kommen könnte. Um dies zu prüfen, wurden drei Kontrollexperimente durchgeführt.

Tabelle 26: Untersuchungen zur Eintopf-Phenolsynthese ^a



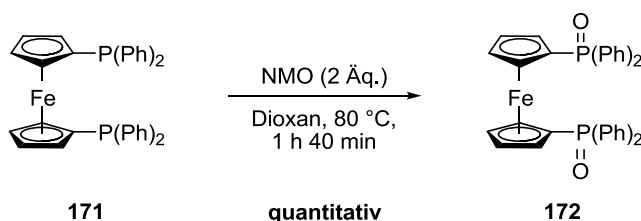
| Eintrag | R | NMO [Äq.] | Solvens | Produkt | Anmerkung & Beobachtungen |
|----------------|-----------------|-----------|---------|---------|--|
| 1 | 3-Me | - | Dioxan | Ester | Esterbildung |
| 2 | 3-Me | - | DMSO | Ester | Esterbildung |
| 3 | 3-Me | 3 | Dioxan | Phenol | NMO Zugabe nach Esterbildung; Phenolbildung |
| 4 | 3-Me | 3 | Dioxan | - | NMO mit Substrat und Solvens zugegeben; keine Esterbildung |
| 5 | 3-Me | 6 | Dioxan | - | kein KOAc zugegeben; keine Esterbildung |
| 6 ^b | 4- <i>t</i> -Bu | - | Dioxan | Ester | 88 %, 5 h |
| 7 ^b | 4- <i>t</i> -Bu | 5 | Dioxan | Phenol | 94 %, 29 h |
| 8 ^b | 4- <i>t</i> -Bu | 4 | EtOAc | Phenol | 42 %, 50 h |
| 9 ^b | 4- <i>t</i> -Bu | 6 | DMSO | Phenol | 4 %, 29 h |

^a Bedingungen (1 – 2): 0.6 mmol Maßstab, 0.3 M; (3 – 5): 0.6 mmol, 0.15 M; (6): 2.07 mmol, 0.33 M; (7) 2.34 mmol, 0.1 M; (8 – 9): 2.34 mmol, 0.25 M, Dibor = Bis(pinacolato)dibor; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.



Schema 34: Oxidation von Bis(pinacolato)dibor **170**.

In einem ersten Kontrollexperiment reagierte B_2pin_2 **170** bereits vor Zugabe des Lösungsmittels in einer stark exothermen Reaktion mit NMO innerhalb kürzester Zeit quantitativ zum entsprechenden *N*-Methylmorpholin und Borsäurepinacolester **145** (**Schema 34**).



Schema 35: Oxidation von Bis(diphenylphosphin)ferrocen (dppf) **171**.

Setzte man den Liganden dppf **171** mit NMO um, kam es zur quantitativen Oxidation des Phosphors und damit zur Bildung des Dioxids **172** (**Schema 35**; Literaturvergleich¹⁶⁵). Wurde der Katalysator $Pd(dppf)Cl_2$ mit NMO gemeinsam auf 80 °C erhitzt, zersetzte dieser sich innerhalb kürzester Zeit und das Reaktionsgemisch wurde schwarz. Das entsprechende Roh-NMR-Spektrum der Reaktionslösung lieferte keinen Hinweis darauf, dass der Katalysator als solcher noch vorlag. Durch diese Versuche erhellt, wurde die Reihenfolge der Zugabe so gewählt, dass NMO erst nach vollständiger Borylierung dem Reaktionsgemisch zuzugeben wurde. Erfreulicherweise ließ sich so das entsprechende Phenol in exzellenter Ausbeute erhalten (**Tab. 26, Eintrag 7**). Dabei zeigte sich wie zu erwarten, dass die Hydroxylierung umso schneller erfolgte, je mehr Äq. NMO zur Reaktionslösung gegeben wurden. Vermutlich nicht nur wegen höherer NMO-Konzentrationen (s. Vgl. **Kap. 3.1.4**), sondern auch, weil überschüssiges B_2pin_2 abreagierte. Experimente in EtOAc und DMSO verliefen ebenfalls erfolgreich, allerdings mit geringeren Ausbeuten.

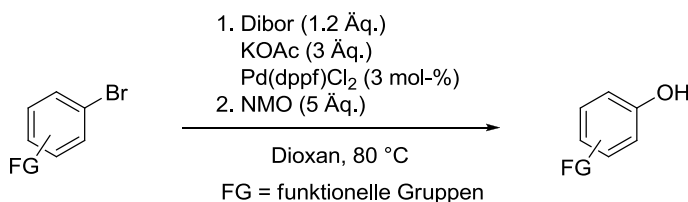
¹⁶⁵ B. D. Swartz, C. Nataro, *Organometallics* **2005**, *24*, 2447 – 2451.

3.5.2.3 Eintopf-Phenolsynthese

Im Folgenden wurde zur Hydroxylierung von Arylbromiden daher folgendes Syntheseprotokoll angewandt und eine Vielzahl unterschiedlich funktionalisierter Substrate in die entsprechenden Phenole überführt (**Tab. 27**).

In guten bis sehr guten Ausbeuten und hoher Reinheit wurden neben dem Hydroxyarylketon Piceol **175** auch das Paraben 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (Nipagin) **176** sowie das *p*-Trifluormethylsubstrat **173** isoliert (**Tab. 27**, **Einträge 2, 4, 6**). Weiterhin wurden 2-Naphthol **71**, Resorcinmonomethylether **174** und 4-*t*-Butylphenol **67** auf diese Weise in sehr guten Ausbeuten erhalten.

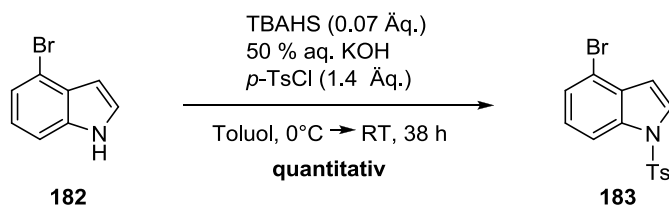
Tabelle 27: Phenolsynthese aus Arylbromiden ^a



| Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b | Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|----------------|-------------|-----------|---------------------------|----------------|------------|-----------|---------------------------|
| 1 ^c | 67 | 29 | 94 | 7 | 71 | 15 | 82 |
| 2 | 173 | 21 | 84 | 8 ^d | 177 | 51 | 55 (64 brsm.) |
| 3 | 174 | 25 | 88 | 9 | 178 | 32 | 42 (49 brsm.) |
| 4 | 175 | 30 | 84 | 10 | 179 | 25 | 24 (33 brsm.) |
| 5 | 168c | 21 | 71 | 11 | 180 | 40 | 27 |
| 6 | 176 | 11 | 83 | 12 | 181 | 24 | 0 |

^a Bedingungen: 0.5 mmol Maßstab, 0.1 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c 2.34 mmol eingesetzt, 0.1 M; ^d 0.33 mmol eingesetzt, 0.1 M.

Das Hydroxybenzohydrofuran **178** und die Hydroxyindole **177**, **179** und **180** wurden in moderaten Ausbeuten dargestellt. *N*-Tosyl-5-bromindol **183** wurde dazu vorab durch Tosylschützung aus 5-Bromindol **182** erhalten (**Schema 36**).



Schema 36: Tosylierung von 5-Bromindol **182**.

Auch längere Reaktionszeiten, höhere Katalysator- und/oder Diborbeladung lieferten keine besseren Ergebnisse. Die erhöhte Elektronendichte der Indole könnte ein Grund für deren mäßige Reaktivität unter den gewählten Bedingungen sein. Das sterisch anspruchsvolle Produkt **181** konnte weder detektiert noch isoliert werden. Auch ein Versuch, nur das Borylierungsprodukt zu synthetisieren, war nicht erfolgreich. Eine mögliche Alternative zur Borylierung von 2,6-disubstituierten Arylhalogeniden zeigten Sawamura *et al.* unter Verwendung eines Silica-gebundenen, kompakten Phosphin-Liganden.¹⁶⁶

Zusammenfassend können sowohl elektronenreiche als auch –arme Arylbromide auf substratschonende Weise in meist guten Ausbeuten in die entsprechenden Phenole überführt werden.

3.5.3 Phenolsynthese aus Aryliodiden

3.5.3.1 Eintopfsynthese – Miyaura Zugang

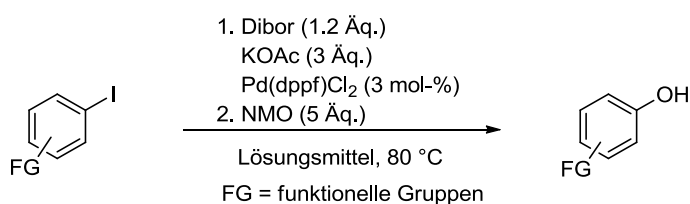
Im Anschluss an die Arylbromide sollten auch entsprechende Iodide unter Verwendung der Miyaura-Borylierungsmethode¹¹⁵ und anschließender NMO-vermittelter Hydroxylierung in die Phenole überführt werden. Dazu wurden verschiedene iodidierte Substrate unter den gleichen Bedingungen wie die Bromide umgesetzt (**Tab. 28**).

Überraschenderweise konnte für alle in 1,4-Dioxan geführten Reaktionen kein Umsatz zum Borylierungszwischenprodukt beobachtet werden (**Tab. 28**, **Einträge 1 – 4** und **7**). Per

¹⁶⁶ S. Kawamorita, H. Ohmiya, T. Iwai, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8363 – 8366.

GC-MS-Analyse wurden lediglich Spuren des Biphenylproduktes detektiert. Zwar beschreibt Miyaura eine Reaktivitätsabnahme beim Wechsel von DMSO zu Dioxan, doch brachte auch DMSO keine nennenswerte Verbesserung (**Einträge 5, 6, 8**).¹¹⁵ In diesen Fällen fand ein Umsatz statt, allerdings meistens nur zum ungewünschten Biphenylnebenprodukt. Lediglich 4-Iodtoluol konnte mit 29 % Ausbeute in das entsprechende *p*-Kresol überführt und als solches isoliert werden (**Eintrag 6**). Möglicherweise waren die Lösungsmittel nicht lange genug entgast worden oder der Pd-Katalysator bereits teilweise inaktiv.

Tabelle 28: Phenolsynthese aus Aryliodiden ^a



| Eintrag | Substrat | Solvens | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b | Bemerkungen |
|---------|----------------------|---------|-----------|---------------------------|-------------------------|
| 1 | 4-C(O)Me | Dioxan | 3 | - | Keine Borylierung |
| 2 | 4-CF ₃ | Dioxan | 5 | - | minimal Biphenylprodukt |
| 3 | 4-CO ₂ Me | Dioxan | 21 | - | minimal Biphenylprodukt |
| 4 | 4-OMe | Dioxan | 24 | - | Keine Borylierung |
| 5 | 4-OMe | DMSO | 2 | - | 45 % Biphenylprodukt |
| 6 | 4-Me | DMSO | 3 | 29 | 45 % Biphenylprodukt |
| 7 | 1-Iodnaphthalin | Dioxan | 20 | - | Keine Borylierung |
| 8 | 1-Iodnaphthalin | DMSO | 3 | - | 32 % Biphenylprodukt |

^a Bedingungen: 0.5 mmol Maßstab, 0.1 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Im Folgenden wurde mehr Wert auf die Hydroxylierung der Arylchloride gelegt, da sie zum einen preisgünstiger und leichter verfügbar sind, zum anderen das Arylchlorid-Motiv sehr viel häufiger als das der Aryliodide in Naturstoffen auftritt. Ebenso wie diverse Brom-substituierte Verbindungen weisen sie zahlreiche nützliche medizinische Eigenschaften auf.¹⁶⁷ Aus diesen Gründen fand keine weitere Optimierung für die Iodide statt, wobei auch sie sich tendenziell

¹⁶⁷ G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1441 – 1449.

auf die gleiche Weise in die entsprechenden Phenole überführen lassen. Alternative Borylierungsmethoden für Aryliodide beispielsweise mit Pinacolboran und Triethylamin wurden von Masuda *et al.* beschrieben.¹⁶⁸

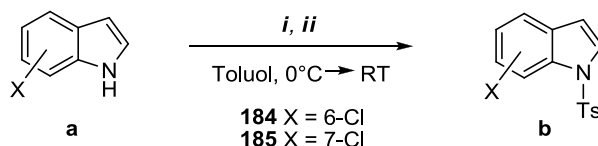
3.5.4 Phenolsynthese aus Arylchloriden

3.5.4.1 Eintopfsynthese – Ishiyama Zugang

Für die Phenolsynthese ausgehend von Arylchloriden wurde ein Borylierungsprotokoll nach Ishiyama und Miyaura gewählt.^{115b} Da die oxidative Addition von Arylchloriden an die Palladium(0)-Spezies im Vergleich langsam verläuft und mit Pd(dppf)Cl₂ nur unbefriedigend zu realisieren ist, wird hier ein Katalysator/Liganden-System aus Pd(dba)₂ und Tricyclohexylphosphan (PCy₃) verwendet. Dreißigminütige Präformierung der aktiven Katalysatorspezies und anschließende Zugabe der übrigen Reagenzien liefert bei 80 °C nach einigen Stunden die gewünschten Borylierungsprodukte.

Wie auch bei den vorherigen Prozeduren sollte im Anschluss NMO im Überschuss zur Reaktionslösung gegeben und so die Eintopf-Hydroxylierung realisiert werden. Tabelle 29 liefert eine Übersicht über die nach dieser Methode erhaltenen Phenole. Erfreulicherweise ließ sich eine ganze Reihe unterschiedlich funktionalisierter Arylchloride in die entsprechenden Phenole überführen. Dabei verlief allerdings die Borylierung der Indolderivate mit zum Teil großen Mengen reisolierten Startmaterials unter den gewählten Bedingungen eher mäßig ab (**Tab. 29, Einträge 9 – 11**). Weder Erhöhung der Katalysator/Liganden Beladung bis hin zu 10 mol%, noch höhere Dibor-Äquivalente (5.0 Äq.) lieferten hier bessere Resultate.

Die Chlorindole **184** und **185** waren zuvor in gleicherweise wie das 5-Bromindol **182** geschützt worden (**Schema 37**).

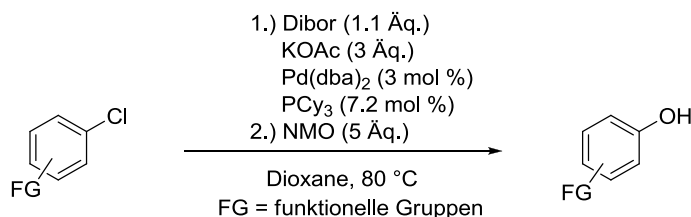


Schema 37: Tosylierung der Chlorindole **184** & **185**; *i*: 0.15 Äq. TBAHS, 50 % aq. NaOH, 1.5 Äq. *p*-TsCl, 61 h, **85 % 184b**; *ii*: 0.07 Äq. TBAHS, 50 % KOH, 1.4 Äq. *p*-TsCl, 5 h, **90 % 185b**.

¹⁶⁸ a.) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458 – 6459, b.) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164 – 168.

Im Gegensatz zu den Indolen konnte vollständiger und sauberer Umsatz für die Borylierung und anschließende Hydroxylierung zum Phenol für die meisten anderen Substrate beobachtet werden (**Tab. 29, Einträge 1 – 8**). Dabei gestaltete sich die Isolierung der Phenole **39** und **61** vor allem im ersten Fall dahingehend schwierig, dass das Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck auch dazu führte, dass große Mengen des Produkts entfernt wurden.

Tabelle 29: Phenolsynthese aus Arylchloriden ^a



| Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b | Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|------------------|------------|-----------|---------------------------|-----------------|------------|-----------|---------------------------|
| 1 ^c | 39 | 6 | 64 | 9 | 186 | 30 | 22 (33 brsm.) |
| 2 ^{c,d} | 61 | 4 | 32 | 10 ^g | 187 | 26 | 20 (69 brsm.) |
| 3 | 92 | 18 | 91 | 11 ^h | 188 | 27 | 18 |
| 4 | 125 | 16 | 91 | 12 | 189 | 44 | 15 (74 brsm.) |
| 5 | 90 | 20 | 82 | 13 | 63 | 20 | 10 |
| 6 ^d | 85 | 15 | 75 | 14 | 190 | 18 | 16 |
| 7 ^{c,e} | 86 | 15 | 75 | 15 | 127 | 26 | - |
| 8 ^{e,f} | 15 | 20 | 67 | 16 | 191 | 18 | - |

^a Bedingungen: 1.0 mmol Maßstab, 0.2 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c 5.0 mmol *p*-Chlorphenylboronsäurepinacolester eingesetzt, 0.2 M; ^d flüchtige Verbindung im HV; ^e 10 Äq. NMO eingesetzt; ^f ausgegangen von *m*-Chlorphenylboronsäure, 5 mol% Pd(dba)₂, 12 mol% PCy₃ eingesetzt; ^g 0.51 mmol Maßstab, 0.2 M; ^h 0.41 mmol Maßstab, 0.2 M.

Während Verbindung **63** aus sterischen Gründen vermutlich nur in geringen Mengen erhalten werden konnte (**Eintrag 13**), kam es im Fall des Benzylalkohols **190** zur Oxidation zum Aldehyd (**Eintrag 14**). Per GC-MS konnte weiterhin nicht umgesetztes Edukt und *p*-Chlorbenzaldehyd detektiert werden. Bei der Synthese von 2-Hydroxychinolin **191** wurde lediglich das Kupplungsprodukt 2,2'-Bichinolin isoliert (**Eintrag 16**). Ein GC-MS-Spektrum des Rohproduktes deutete außerdem auf das Vorhandensein von dehalogeniertem Chinolin hin.

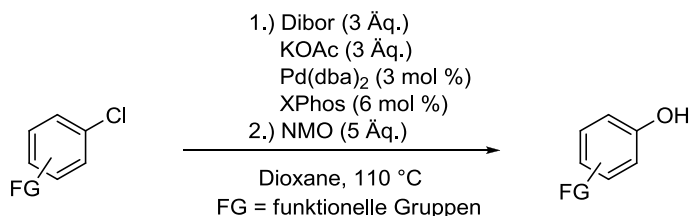
In sehr guten 91 % Ausbeute konnten demgegenüber Nitrophenol **92** und 4-Hydroxybenzonnitril **125** isoliert werden (**Einträge 3, 4**); erwähnenswert ist weiterhin 4-Formylphenol **90** mit 82 % Ausbeute (**Eintrag 5**). Hydrochinon **86** konnte aus dem Vorläufer *p*-Chlorphenylboronsäurepinacolester dargestellt werden und Resorcin **15** aus *m*-Chlorphenylboronsäure. Damit wurde gezeigt, dass sich sowohl Boronsäuren als auch deren Ester durch zusätzliche Borylierung an der Chloridposition leicht in die entsprechenden Dihydroxybenzole überführen lassen.

3.5.4.2 Eintopf-Phenolsynthese – Buchwald Zugang

Das bereits in der Einleitung erwähnte Borylierungsprotokoll nach Buchwald *et al.* sollte im Folgenden als Ergänzung und Alternative zum Ishiyama-Zugang angewandt werden.^{115d} Neben Pd(dba)₂ und Pd₂(dba)₃ als Katalysatorvorläufer sollten vor allem durch die Wahl des Liganden XPhos (2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) und höhere Dibor-Äquivalente einige der moderaten Ergebnisse der vorherigen Experimente verbessert werden. Weiterhin wurde nach dieser Vorschrift bei 110 °C und einer Konzentration von 0.4 M gearbeitet (**Tab. 30**). Erfreulicherweise konnten somit die Ausbeuten grundsätzlich gesteigert werden. Phenol **39** wurde in guten 79 statt vormals 64 % erhalten, das Tosylindol **187** in 68 statt 20 % und **189** in sehr guten 85 gegenüber 15 %. Gerade bei letzteren wurde eine deutliche Verbesserung erzielt, was hauptsächlich auf nahezu quantitative Borylierung zum Zwischenprodukt zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu konnte 2-Hydroxypyrimidin **192** (**Tab. 30, Eintrag 4**) auch unter diesen Bedingungen und Katalysatorvariation nicht erhalten werden. Generell wurde weder unter Ishiyama- noch unter Buchwald-Bedingungen das Borylierungsprodukt detektiert und per GC-MS ausschließlich Startmaterial oder Pyrimidin beobachtet. Während die Borylierung des 2-Brompyrimidin-Analogons laut Literatur mittels

Mikrowelle in 15 min mit 67 % Ausbeute erreicht werden kann, scheint das Chlorid dafür nicht zugänglich zu sein.¹⁶⁹

Tabelle 30: Phenolsynthese aus Arylchloriden ^a



| Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b | Eintrag | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|----------------|------------|-----------|---------------------------|----------------|------------|-----------|---------------------------|
| 1 | 39 | 28 | 79 (34) | 4 ^d | 192 | 2 | - |
| 2 ^c | 187 | 23 | 68 (20) | 5 ^e | 193 | 2 | - |
| 3 | 189 | 27 | 85 (15) | | | | |

^a Bedingungen: 1.0 mmol Maßstab, 0.4 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie, in Klammern: Ausbeuten Tabelle 28; ^c 0.85 mmol Maßstab; ^d 0.25 mmol Maßstab, zusätzlicher Ansatz mit 3 mol% Pd₂(dba)₃; ^e zusätzlicher Ansatz mit 3 mol% Pd₂(dba)₃, 0.5 mmol Maßstab.

Thiazol **193** konnte ebenfalls nicht isoliert werden. Anders als bei Verbindung **192** wurde hier innerhalb von 2 h bei beiden Experimenten vollständiger Umsatz des Startmaterials beobachtet (**Tab. 30, Eintrag 5**). Doch zeigten GC-MS Analysen bereits vor NMO Zugabe nur das Biarylprodukt und in geringen Mengen Edukt, sowie das dechlorierte Substrat. Vermutlich findet aufgrund der hohen Reaktivität nach rascher oxidativer Addition eine klassische Suzuki-Kreuzkupplung zwischen dem gebildeten Pinacolester und dem Chlorthiazol statt.

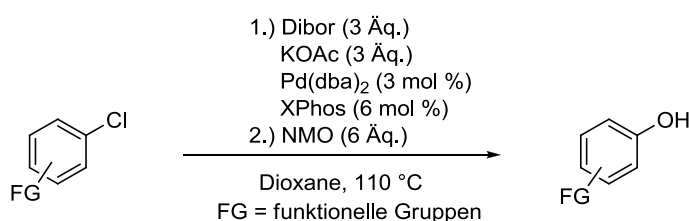
¹⁶⁹ S. Berg, J. Burrows, G. Chessari, M. S. Congreve, J. Hedstroem, S. Hellberg, K. Hoegdin, J. Kihlstrom, K. Kolmodin, J. Lindstrom, C. Murray, S. Patel, *New 2-amino-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one derivatives and their use as BACE inhibitors for treatment of cognitive impairment, Alzheimer disease, neurodegeneration and dementia*, PCT, WO2007/058602 A2, **2007**.

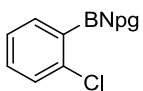
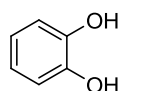
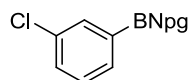
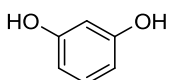
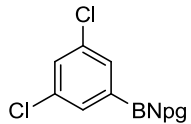
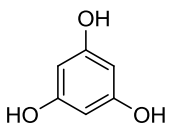
Zusammenfassend stellt der Buchwald-Zugang aber eine sehr gute Alternative zum Ishiyama-Protokoll dar. Trotz höherer Temperaturen können die Borylierungszwischenprodukte sauber generiert und anschließend in die Phenole überführt werden. Aufgrund der überstöchiometrischen Mengen Dibor muss NMO auf Grund der stark exothermen Reaktion zwischen den Genannten lediglich vorsichtiger zugegeben werden. Ein großer Vorteil ist sicherlich, dass auf eine dreißigminütige Präformierung der aktiven Katalysatorspezies verzichtet werden und alle Reaktionsteilnehmer für die Borylierung von Beginn an eingesetzt werden können.

3.5.4.3 Eintopf-Phenolsynthese – Di- und Trihydroxybenzole

Ergänzend zu den oben gezeigten Substraten wurden noch die in Tabelle 31 gelisteten Verbindungen untersucht. Ihre Darstellung aus den entsprechenden Boronsäuren wurde bereits in Kapitel 3.1.5.2 erläutert. Alle drei Zielverbindungen, Catechol **16**, Resorcin **15** und Phloroglucin **18**, spielen als Grundstoff oder Strukturmotiv komplexerer Verbindungen in der chemischen und Pharmaindustrie eine wichtige Rolle.

Tabelle 31: Darstellung zwei- und dreiwertiger Phenole ^a



| Eintrag | Edukt | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute [%] ^b |
|----------------|--|---|-----------|---------------------------|
| 1 ^c |  110 |  16 | 12 | n.b. |
| 2 |  111 |  15 | 9.5 | 72 |
| 3 ^c |  112 |  18 | 8 | - |

^a Bedingungen: 1.0 mmol Maßstab, 0.2 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c Produkt verunreinigt.

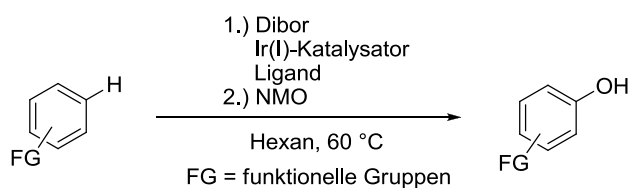
Vollständiger Eduktumsatz zum Zwischenprodukt wurde bereits zwischen 5 und 8 h beobachtet. Sukzessive NMO Zugabe lieferte nach einigen Stunden die entsprechenden Produkte. Dabei wurde Resorcin **15** anders als in einem früheren Experiment (**Tab. 29, Eintrag 8**) mit guten 72 % erhalten. Sicherlich war ein Grund für die Ausbeutesteigerung auch die bessere Löslichkeit des Ausgangsmaterials. Catechol **16** konnte nur mit Verunreinigungen isoliert werden, wodurch keine Ausbeutebestimmung erfolgte. Ein Problem bestand darin, dass das Zwischenprodukt unter den Reaktionsbedingungen zur Protodeborylierung neigte und Phenol, sowie Chlorbenzol als Nebenprodukte auftraten. Während der Isolierung führte zusätzliche Oxidation der Verbindung zu Anteilen von 1,2-Benzochinon. Auch die Darstellung von Phloroglucin gestaltete sich als schwierig. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden verschiedene Mischfraktionen erhalten, in denen das gewünschte Produkt nicht gefunden werden konnte. Lediglich eine Reihe von gemischten Phenolen als Nebenprodukte wurde per GC-MS identifiziert.

3.5.5 Iridium-katalysierte Borylierung und Hydroxylierung

3.5.5.1 Hintergrund

Einen weiteren Ansatz zur Eintopf-Phenolsynthese stellt die Iridium-katalysierte Borylierung dar. Hierbei werden unfunctionalisierte bzw. nicht aktivierte Aromaten und Heteroaromaten durch CH-Aktivierung zugänglich gemacht. Bereits einleitend erläutert, wurden hierzu über die letzten dreizehn Jahre wegweisende Entdeckungen durch Ishiyama, Miyaura und vor allem J. F. Hartwig gemacht und sehr nützliche, vielseitige Syntheseprotokolle entwickelt (s. **Kap. 1.2.3**, Einleitung).^{117,118}

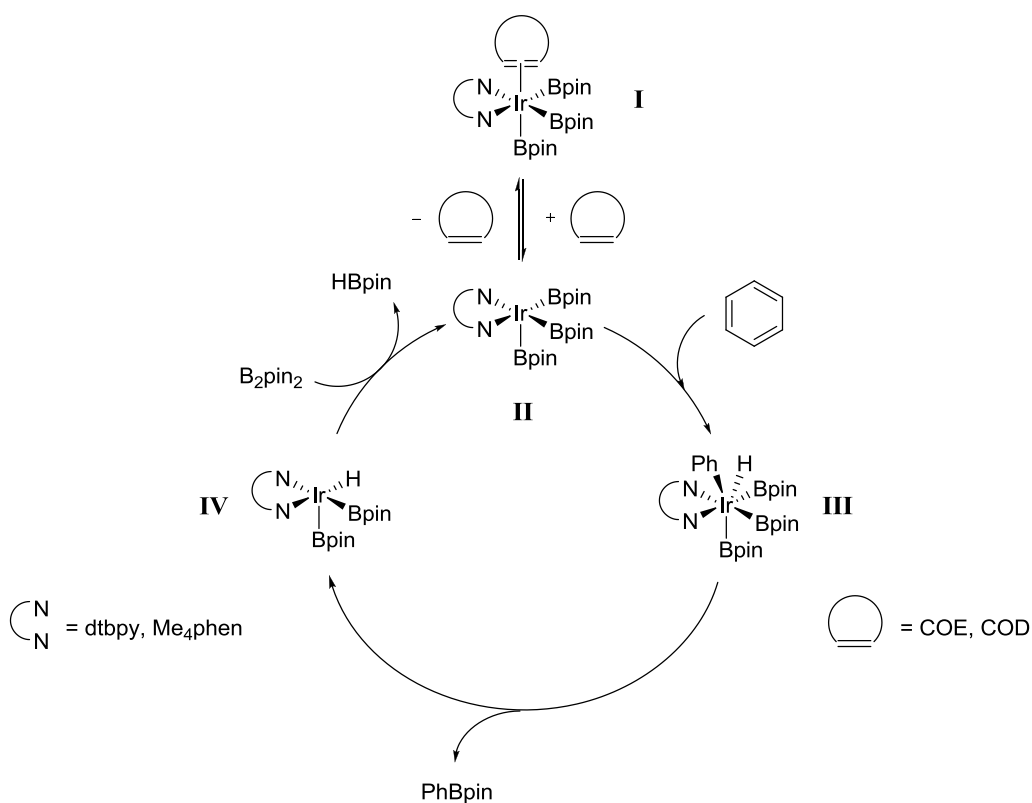
Im Folgenden wurde daher auch auf ein Borylierungsprotokoll von Hartwig *et al.* zurückgegriffen und die Eintopfsynthese mit NMO untersucht (**Schema 38**).



Schema 38: Phenolsynthese über Ir-katalysierte CH-Funktionalisierung.

Dabei sollte wie auch bei den Pd-katalysierten Eintopfsynthesen zunächst die Borylierung erfolgen und anschließend mittels NMO Zugabe die Phenolbildung herbeigeführt werden.

Intensive mechanistische und kinetische Untersuchungen durch die Gruppe um Hartwig, Ishiyama und Miyaura legen nahe, dass während des Borylierungsprozesses der Ir(I)-Vorläufer, beispielsweise $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$, in Gegenwart eines Liganden und B_2pin_2 einen Ir(III)-Trisborylkomplex bildet (**Schema 39, I**), welcher im Gleichgewicht mit der 16-Elektronen, fünffach koordinierten Spezies **II** vorliegt und die aktive Katalysatorspezies darstellt.



Schema 39: Katalysezyklus nach Hartwig, Ishiyama, Miyaura *et al.*

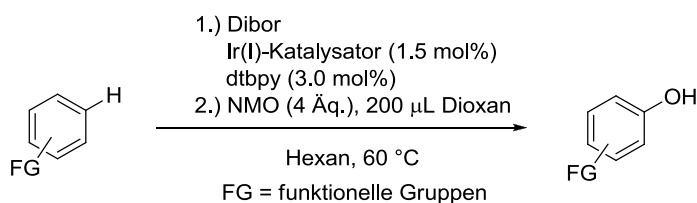
Oxidative Addition des Aromaten führt anschließend zur Ir(V)-Spezies **III**, aus welcher im Folgenden durch reduktive Eliminierung die C-B-Bindung aufgebaut und damit das Borylierungsprodukt aus dem Katalysezyklus freigesetzt wird. Das dabei ebenfalls gebildete Intermediat **IV** reagiert daraufhin unter Freisetzung von HBpin mit einem weiteren Äquivalent B_2pin_2 wieder zur katalytisch aktiven Spezies **II**.¹⁷⁰

¹⁷⁰ T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263 – 14278.

3.5.5.2 Eintopf-Phenolsynthese

Eine Reihe verschiedener Substrate wurde nun ohne weitere Vorversuche nach Schema **38** umgesetzt. Hierbei diente das (1,5-Cyclooctadien)(methoxy)iridium(I)-Dimer [Ir(OMe)(COD)]₂ als Katalysatorvorläufer und 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridin als Ligand. Analog zu den vorherigen Eintopfsynthesen wurde das gewählte Lösungsmittel zunächst 10 min mit Argon gespült und alle nicht flüchtigen Reagenzien zuvor im Hochvakuum getrocknet. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle **32** zusammengefasst.

Tabelle 32: Phenolsynthese ausgehend von funktionalisierten Aromaten ^a



| Eintrag | Edukt | Produkt | Dibor [Äq.] | Dauer [h] | Ausbeute [%] |
|---------|------------|---------------------|-------------|-----------|-----------------|
| 1 | 194 | 195 | 1.5 | 5 | - |
| 2 | 196 | 197 | 1.0 | 6 | 78 |
| 3 | 198 | 70 | 0.5 | 6.5 | 52 |
| 4 | 199 | 67 & 200 | 0.5 | 6.5 | 35 3:1 (m/p) |

^a Bedingungen: 1.0 mmol Maßstab, 0.33 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Bis auf *m*-Chlorbenzoesäure **194** ließen sich alle Substrate jeweils im ersten Versuch in moderaten bis guten Ausbeuten in die entsprechenden Phenole überführen (**Tab. 32, Einträge 2 – 4**), von denen besonders das Desinfektionsmittel Chlorxylenol **70** erwähnenswert ist.

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird es als unentbehrliches Arzneimittel gelistet.¹⁷¹ Dass die Synthese des Benzoesäurederivats **195** nicht erfolgreich verlief, könnte entweder an der geringen Löslichkeit in *n*-Hexan oder aber an einer Desaktivierung des Katalysator/Liganden-Systems durch das Carbonsäuremotiv liegen (**Tab. 32, Eintrag 1**). Interessanterweise ist bis dato keine Ir-katalysierte Borylierung eines Aromaten mit einem Carbonsäure-Motiv bekannt.

Zwei zusätzlich in 1,4-Dioxan geführte Reaktionen mit den Substraten **194** und **196** zeigten keinen Umsatz, wohingegen erfolgreiche in THF geführte Synthesen literaturbekannt sind.^{118b} Die Zugabe von Dioxan nach vollständiger Borylierung erwies sich dann aber aufgrund der schlechten Löslichkeit von NMO in *n*-Hexan als sehr sinnvoll. Eine weitere Optimierung beispielsweise durch die Nutzung eines noch effizienteren Liganden wie Me₄phen bietet sich ebenfalls für weiterführende Experimente an. Prinzipiell stellt dieser Zugang zusammenfassend eine positive Ergänzung der Phenolsynthese dar. Sehr erfreulich daran ist, dass nun neben Arylhalogeniden auch nicht-funktionalisierte Aromaten unter äußerst milden Reaktionsbedingungen in vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten in Phenole überführt werden können.

3.6 „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka

3.6.1 Hintergrund und Substrate

Den letzten Themenkomplex der vorliegenden Arbeit stellt die „Late-Stage“-Derivatisierung von Arzneimitteln dar, welche in den letzten Jahren in der medizinischen Chemie deutlich an Bedeutung gewonnen hat. Zahlreiche lesenswerte Artikel zur Spätstufen-Funktionalisierung durch diverse chemische Transformationen sind erschienen und lassen immer gezieltere Derivatisierungen zu (s.u.). Speziell die Übergangsmetall-katalysierten CH-Funktionalisierungen von chemisch-pharmakologisch wertvollen Leitstrukturen sind dabei in den Fokus der organischen Synthesechemie gerückt.^{172,173,174}

¹⁷¹ „WHO Model List of Essential Medicines, 18th list, April 2013“, zu finden unter <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>, **2013**, letzter Aufruf: 23.03.2015.

¹⁷² J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369 – 375.

¹⁷³ J. He, L. G. Hamann, H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5943.

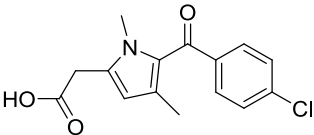
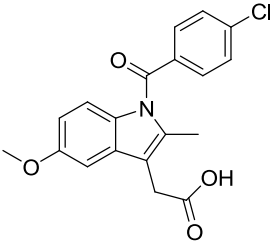
¹⁷⁴ H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222 – 7228.

C-H-Olefinierung^{177,175}, -Carboxylierung^{177,176}, -Carbonylierung¹⁷⁷, -Fluorierung¹⁷⁷, -Alkylierung¹⁷⁸, -Amidierung¹⁷⁹, -Azidierung¹⁸⁰ oder -Borylierung¹¹⁵⁻¹¹⁹ sind nur einige Beispiele. Viele der hieraus hervorgehenden Verbindungen eröffnen wiederum ein breites Spektrum an Folgefunktionalisierungen (s. **Kap. 1.2**).

Hier wurde nun vorgesehen, eine ausgewählte Anzahl verschieden funktionalisierter Pharmaka mit den im vorhergehenden Kapitel entwickelten Methoden (Ar-Cl → Ar-OH und Ar-H → Ar-OH) „One-Pot“ in die entsprechenden Hydroxyderivate zu überführen und damit die Vorzüge der Methoden zu demonstrieren und sie attraktiv für eine mögliche industrielle Nutzung zu machen.

Die in Tabelle 33 gezeigten Arzneimittel, deren Struktur motive eine hohe chemische Diversität aufweisen, bildeten die Grundlage der nachfolgenden Experimente. Dabei reicht das Spektrum von einer Pyrrolessigsäure **201**, über eine Benzoylindolessigsäure **202**, ein Diaminopyrimidin **203**, ein Phenylpiperazin **204**, ein Chinolin **206** bis hin zum Phenothiazin **205**, zum Dibenzazepin **207** und schließlich zur Phenylelessigsäure **208**.

Tabelle 33: Substrate zur „Late-Stage“-Derivatisierung.

| Eintrag | Struktur | Arzneistoff – Handelsname | Verwendungszweck | Wirkmechanismus |
|---------|---|------------------------------|--------------------------------------|--|
| 1 |  | Zomepirac – Zomex® | Antipyretikum | Prostaglandin Synthetase Inhibitor ¹⁸¹ |
| 2 |  | Indometacin – Indocolir® | Nichtsteroidales Antiphlogistikum | Cyclooxygenase Inhibitor ¹⁸² |

¹⁷⁵ D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767 – 5769,

¹⁷⁶ R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 686 – 693.

¹⁷⁷ P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139 – 10147.

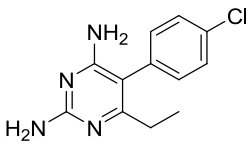
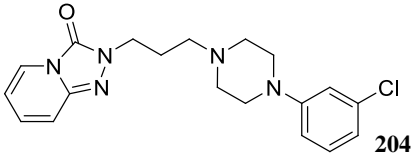
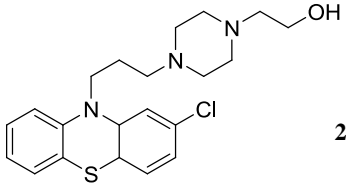
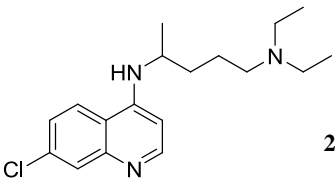
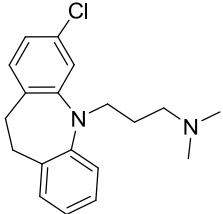
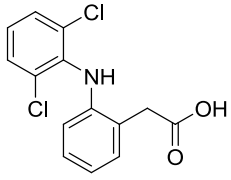
¹⁷⁸ D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway, M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802 – 4806.

¹⁷⁹ T. Kang, Y. Kim, D. Lee, Z. Wang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4141 – 4144.

¹⁸⁰ A. Sharma, J. F. Hartwig, *Nature* **2015**, *517*, 600 – 604.

¹⁸¹ C. E. Steele, W. L. Jefferson, *Curr. Med. Res. Opin.* **1983**, *8*, 382 – 391.

¹⁸² T. Yamada, E. Deitch, R. D. Specian, M. A. Perry, R. Balfour Sartor, M. B. Grisham, *Inflammation* **1993**, *17*, 641 – 662.

| Eintrag | Struktur | Arzneistoff – Handelsname | Verwendungs- zweck | Wirkmechanismus |
|---------|---|------------------------------|--------------------------------|--|
| 3 |  | Pyrimethamin – Daraprim® | Antiprotozoikum | Dihydrofolat- reduktase Inhibitor ¹⁸³ |
| 4 |  | Trazodon – Thombran® | Sedativum, Antidepressivum | 5-HT Wiederaufnahme- hemmer; 5-HT ₂ - Rezeptor Antagonist ¹⁸⁴ |
| 5 |  | Perphenazin – Decentan® | Neuroleptikum, Antiemetikum | Nicht vollständig geklärt |
| 6 |  | Chloroquin – Resochin® | Antiprotozoikum | Hämozin- Kristallisations Hemmer ¹⁸⁵ |
| 7 |  | Chlomipramin – Anafranil® | Antidepressivum | 5-HT Wiederaufnahme- hemmer ¹⁸⁶ |
| 8 |  | Diclofenac – Voltaren® | Nicht-Opioid Analgetikum | COX-1 & COX-2 Inhibitor ¹⁸⁷ |

¹⁸³ M. L. Gatton, L. B. Martin, Q. Cheng, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 2116 – 2123.

¹⁸⁴ M. Haria, A. Fitton, D. McTavish, *Drug & Aging* **1994**, *4*, 331 – 355.

¹⁸⁵ E. Hempelmann, *Parasitol Res.* **2007**, *100*, 671 – 676.

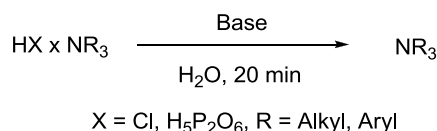
¹⁸⁶ U. Freo, P. Pietrini, M. Dam, G. Pizzolato, L. Battistin, *Psychopharmacology* **1993**, *113*, 53 – 59.

¹⁸⁷ N. Bhala, J. Emberson, *Lancet* **2013**, *382*, 769 – 779.

3.6.2 Substratmodifizierungen

Ein Teil der gezeigten Verbindungen wurde als Hydrochlorid, Dihydrogenphosphat oder Natriumsalz erworben und wurde aus Gründen besserer Löslichkeit zunächst in die freien Amine (**Tab. 34**) oder Säuren überführt oder als Methylester geschützt.

Tabelle 34: Darstellung der freien Amine ^a

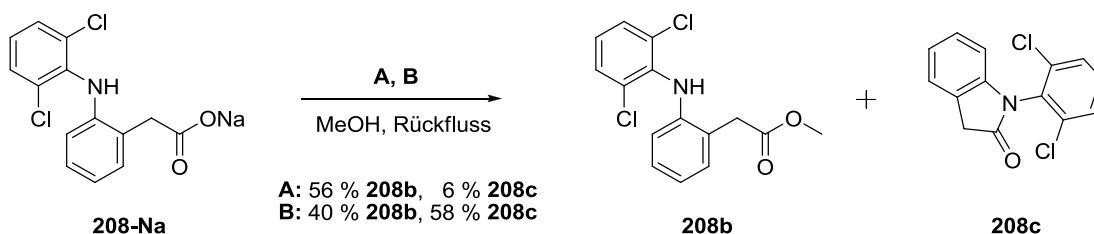


| Eintrag | Salz | Amin | NaOH | T | Ausbeute ^b |
|---------|---|--------------|------------------------------|------|-----------------------|
| 1 | Chlomipramin x HCl | Chlomipramin | Lsgm. (0.42 M) (1.05 Äq.) | RT | Quantitativ |
| 2 | Trazodon x HCl | Trazodon | Granulat (1.2 Äq.) | 0 °C | Quantitativ |
| 3 | Chloroquin x 2 H ₃ PO ₄ | Chloroquin | Granulat (6.6 Äq.) | 0 °C | Quantitativ |

^a Bedingungen: 1.0 mmol Maßstab, 0.2 – 1.0 M; ^b Isolierte Ausbeute nach Extraktion und Trocknen am HV.

Während Chlomipramin **207**, Trazodon **204** und Chloroquin **206** so in quantitativer Ausbeute als farblose Feststoffe erhalten werden konnten, wurden Indometacin **202**, Pyrimethamin **203** und Perphenazin **205** nicht weiter modifiziert.

Diclofenac wurde hingegen als Natriumsalz erworben und in den entsprechenden Methylester **208b** überführt. Unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure in MeOH kam es auch zur Bildung größerer Mengen des Lactams **208c** (**Schema 40**).

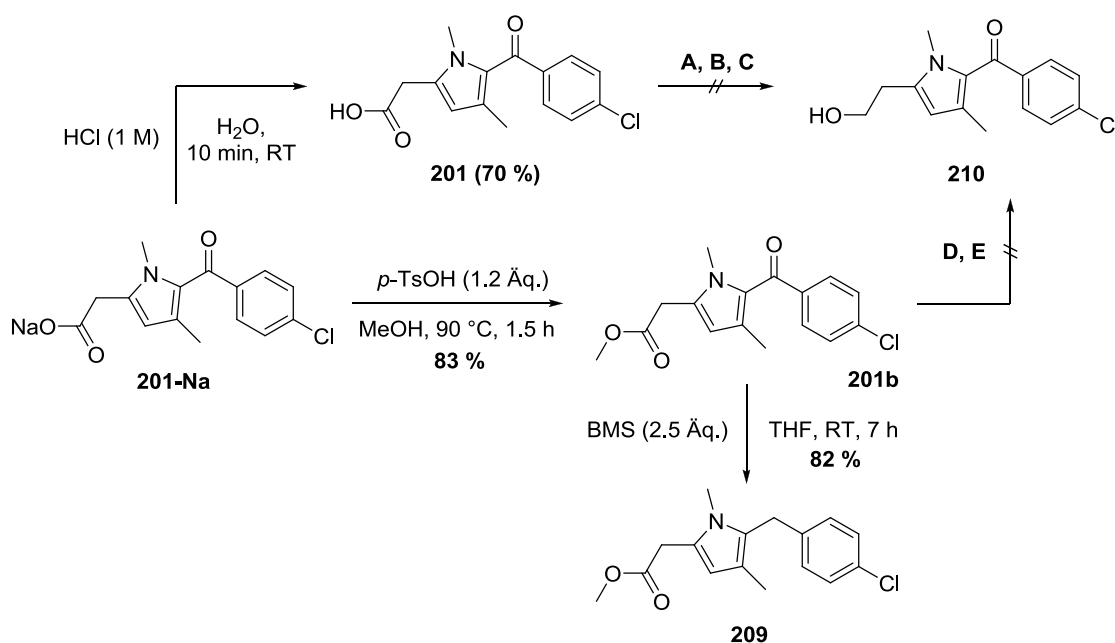


Schema 40: Säure-vermittelte Veresterung und Cyclisierung von Diclofenac Natriumsalz:

A: *p*-TsOH (1.2 Äq.), 67 h; **B:** *p*-TsOH (3.0 Äq.), 7 h.

Das Vorgehen nach Protokoll **A** lieferte nach Säulenchromatographie zwar nur 6 % des cyclisierten Nebenproduktes **208c**, jedoch auch nur 56 % des Diclofenacmethylesters **208b**. Die Erhöhung der *p*-TsOH Äquivalente auf 3.0 lieferte nach Variante **B** das Nebenprodukt im Überschuss mit 58 % und das gewünschte Produkt mit lediglich 40 %. Da aber auch das Dihydroindolon **208c** für weitere Experimente interessant erschien, wurde keine Optimierung der Reaktion unternommen und beide Produkt an späterer Stelle zur „One-Pot“-Hydroxylierung eingesetzt.

Im Fall von Zomepirac konnte die Säure **201** in 70 % und der Methylester **201b** in 83 % Ausbeute dargestellt und isoliert werden (**Schema 41**). Neben dem Methylester war die Synthese weiterer Zomepiracderivate vorgesehen, wobei die chemoselektive Reduktion der Säure- bzw. Esterfunktion im Fokus stand. Ein erster Ansatz war die Reduktion der Carbonsäure mittels Borandimethylsulfid (BMS) und katalytischen Mengen Natriumborhydrids (**Schema 41, A**). Dies führte jedoch zur Zersetzung bzw. Bildung zahlreicher Produkte, von denen eines per GC-MS als 4-Chlorbenzylalkohol identifiziert wurde und ein weiteres mit $m/z = 277$ auf das gewünschte Produkt hindeutete. Auch die Basen-vermittelte Bildung eines Aktivesters mit verschiedenen Chlorformiaten (**Schema 41, B und C**) und anschließende Reduktion dieser mit NaBH_4 führte zu keinem positiven Ergebnis.



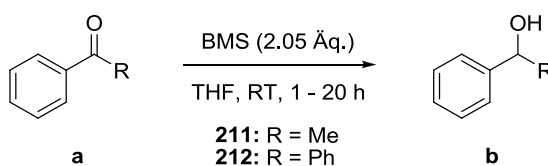
Schema 41: Protonierung und Veresterung von Zomepirac Natriumsalz **205-Na**; Versuche zur selektiven und globalen Carbonylreduktion (**A – D**). **A:** 1.) BMS (1.02 Äq.), 2.) NaBH_4 (5 mol%), THF, 20 °C; **B:** 1.) NMM (1.0 Äq.), ClCO_2Et (1.0 Äq.), 2.) NaBH_4 (1.5 Äq.), MeOH, THF, - 10 °C; **C:** 1.) Et_3N (1.02 Äq.), ClCO_2^tBu (1.02 Äq.), 2.) NaBH_4 (3.0 Äq.), MeOH, THF, - 10 °C; **D:** 1.) NaBH_4 (3.0 Äq.), 2.) MeOH, THF, RT; **E:** LiAlH_4 (1.0 Äq.), THF, 0 °C.

Ebenfalls konnte die Reduktion ausgehend von Methylester **201b** unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht ermöglicht werden. In beiden Versuchen kam es zur Zersetzung des Startmaterials (**Schema 41, D und E**).

Interessanterweise gelang jedoch die selektive Ketonreduktion ausgehend von Verbindung **201b** mit BMS in guten 82 % Ausbeute. Das Besondere daran war, dass die Reaktion nicht, wie normalerweise üblich, auf der Stufe des Alkohols stehen blieb, sondern das Keton bis zur Methylengruppe reduziert wurde. Erstaunlicherweise handelt es sich um eine sehr saubere Reaktion, bei welcher erst nach 7 h die vermehrte Bildung eines zweiten, polareren Produktes beobachtet wurde, womöglich die sich anschließende Reduktion des Methylesters.

Essentiell für die Reaktion scheint die Nachbarschaft zum Pyrrolmotiv zu sein. Vorstellbar ist, dass das Boran ähnlich wie bei der Corey-Itsumo-Reduktion (CBS) vom freien Elektronenpaar am Stickstoffatom koordiniert und zusätzlich aktiviert wird. Möglicherweise kommt es dann zur Abspaltung einer Boran-Sauerstoffspezies und Bildung eines Iminium- bzw. Benzyl-Kations, welches sowohl vom Benzol-, als auch Pyrrolnachbarn stabilisiert ist. Eine erneute Hydridübertragung zum Carbokation würde die entsprechende Methylengruppe liefern.

Um zu prüfen, ob sich dieses Phänomen auch bei anderen Substraten beobachten ließ, wurde die gleiche Reaktion einmal mit Acetophenon **211a**, und einmal mit Benzophenon **212a** durchgeführt (**Schema 42**).



Schema 42: Reduktion von Acetophenon **211a** und Benzophenon **212a**.

Beide Reaktion zeigten den typischen, zu erwartenden Verlauf und lieferten die entsprechenden Alkohole mit vollständigem Umsatz. Nach Beendigung der Reaktion durch MeOH Zugabe und Aufarbeitung wurde **211b** als farbloses Öl und **212b** als farblose Kristalle erhalten. Die Identifizierung erfolgte per GC-MS. Keine der beiden Reaktionen lieferte Hinweise auf die Bildung des Methylenmotivs.

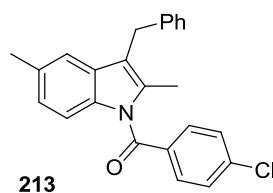


Abbildung 41: Indometacin-Derivat **213** nach Brasholz *et al.*

Ein letztes, dem Indometacin strukturell verwandtes Substrat wurde von der Arbeitsgruppe von Prof. M. Brasholz bezogen, das im Rahmen der Anthrachinon-katalysierten Indol-C3-Alkylierung synthetisiert wurde (**Abb. 41**).¹⁸⁸

3.6.3 Eintopf-Phenolsynthese – Pharmaka

Mit den beschriebenen Verbindungen konnten nun die Eintopf-Hydroxylierungs-Experimente begonnen werden, für welche wie aus dem vorherigen Kapitel ersichtlich verschiedene Protokolle zur Verfügung standen. Tabelle **35** fasst die verwendeten Methoden zusammen und benennt sie abkürzend.

Tabelle 35: Methodenübersicht zur „Late-Stage-Derivatisierung“^a

| Eintrag | Katalysator | Ligand | Dibor [Äq.] | KOAc [Äq.] | NMO [Äq.] | T [°C] | Abkürzung |
|----------|---|-----------------------------|----------------|---------------|--------------|-----------|-----------|
| 1 | Pd(dba) ₂ , 3.0 mol% | PCy ₃ , 7.2 mol% | 1.1 | 3.0 | 5.0 | 80 | M1 |
| 2 | Pd(dba) ₂ , 3.0 mol% | XPhos, 6.0 mol% | 3.0 | 3.0 | 5.0 | 110 | M2 |
| 3 | [Ir(OMe)(COD)] ₂ , 1.5 mol% | Dtbpv, 3.0 mol% | 1.2 | - | 5.0 | 40 | M3 |

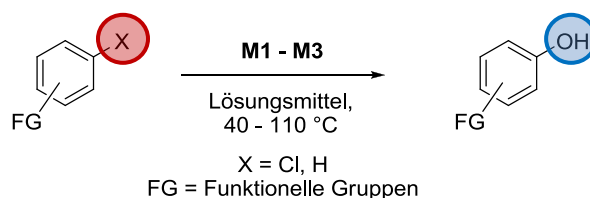
^a Bedingungen: **M1**: 0.15 – 1.0 mmol Maßstab, 0.2 M, Lsgm: 1,4-Dioxan; **M2**: 0.24 – 0.50 mmol Maßstab, 0.2 – 0.5 M, Lsgm: 1,4-Dioxan; **M3**: 0.5 mmol Maßstab, 0.33 M, Lsgm: n-Hexan und nach vollständiger Borylierung um 1,4-Dioxan versetzt.

Vier Zielverbindungen, Zomepirac-OH **214**, Desoxozomepirac-OH **215**, Indometacin-OH **216** und Indometacinderivat-OH **217** konnten in guten Ausbeuten (71 – 76 %) nach Methode 1 erhalten werden (**Tab. 36, Einträge 1 – 4**). Alle Produkte wurden säulenchromatographisch gereinigt und als Feststoffe isoliert.

¹⁸⁸ S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6558 – 6562.

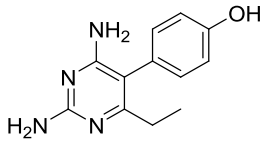
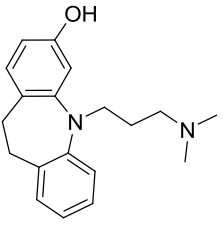
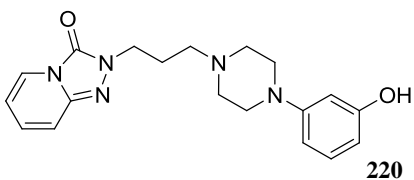
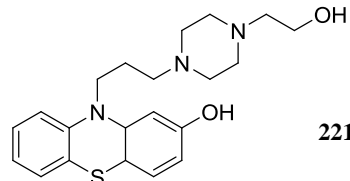
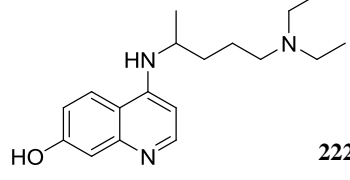
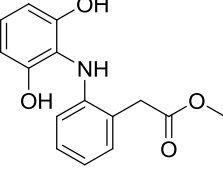
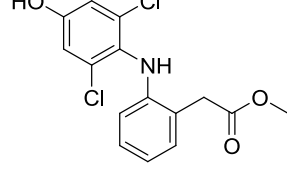
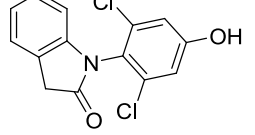
Die Synthese von Chlomipramin-OH **219** nach M1 gelang nicht, weshalb hier M2 herangezogen wurde. Erfreulicherweise ermöglichte sie die erfolgreiche Darstellung von **219** mit einer guten Ausbeute von 73 % (**Eintrag 6**). Als Nebenprodukt wurde zusätzlich das chlorfreie Imipramin detektiert. Nach M2 wurden des Weiteren in sehr zufriedenstellendem Maße die entsprechenden Phenole des Pyrimethamins **218** (80 %), Trazodons **220** (71 %) und Perphenazins **221** (77 %) synthetisiert (**Einträge 5, 7 – 8**). Chloroquin-OH **222** wurde demgegenüber nicht ohne größere Verunreinigungen isoliert, was eine Ausbeutebestimmung nicht zuließ (**Eintrag 9**). Die Zuordnung aller ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale gelang dennoch und HR-ESI-MS identifizierte das Produkt als solches.

Tabelle 36: „Late-Stage“-Hydroxylierung von Pharmaka ^a



| Eintrag | Methode | X | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute ^b [%] |
|----------------|---------|----|------------|-----------|---------------------------|
| 1 | M1 | Cl | 214 | 30 | 76 (81 brsm.) |
| 2 | M1 | Cl | 215 | 15 | 72 |
| 3 ^c | M1 | Cl | 216 | 25 | 71 |
| 4 | M1 | Cl | 217 | 27 | 78 |

Ergebnisse und Diskussion

| Eintrag | Methode | X | Produkt | Dauer [h] | Ausbeute ^b [%] |
|-----------------|---------|----|--|-----------|---------------------------|
| 5 ^d | M2 | Cl |  218 | 27 | 80 |
| 6 | M1 | Cl |  219 | 45 | - |
| | M2 | | | 23 | 73 |
| 7 ^d | M2 | Cl |  220 | 22.5 | 71 |
| 8 ^d | M2 | Cl |  221 | 24 | 77 |
| 9 | M2 | Cl |  222 | 24 | n.b. ^e |
| 10 ^d | M1 | Cl |  223 | 28 | - |
| | M2 | | | 8 | - |
| 11 | M3 | H |  224 | 6 | 49 (60 brsm.) |
| 12 | M3 | H |  225 | 10 | n.i. ^e |

^a Strukturaufklärung mittels 2D-NMR-Spektroskopie, IR-Spektroskopie, GC-MS und Hochauflösender ESI Massenspektrometrie; ^b Isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; ^c 8.0 Äq. NMO eingesetzt; ^d 6.0 Äq. NMO eingesetzt; ^e n.b. = nicht bestimmt auf Grund von Verunreinigungen, n.i. = nicht isoliert.

Grundsätzlich gestaltete sich die Aufarbeitung der Verbindungen **218**, **219**, **220** und **222** auf Grund des mehrfach auftretenden Aminmotivs als schwierig. Bei säulenchromatographischer Co-Elution mit Et₃N konnte selbiges im Anschluss ohne größere Ausbeuteverluste nicht vollständig entfernt werden oder die Produkte waren durch NMO oder NMM verunreinigt. Die hohe Polarität der Verbindungen stellte damit ein Problem für eine Normalphasentrennung dar. Ein Teil konnte letztlich durch Fällung aus DCM mit *n*-Hexan und anschließender Zentrifugation erhalten werden.

Der Einsatz beider Methoden am Diclofenac **208** brachte nicht den gewünschten Erfolg (**Eintrag 10**). Bereits bei der Darstellung der mehrwertigen Phenole wurde deutlich, dass die doppelte Borylierung und Hydroxylierung zur Generierung von Dihydroxybenzolen noch nicht optimiert wurde und nur moderate Ergebnisse lieferte (s. **Kap. 3.5.4.3**).

Erste Versuche nach M1 zunächst nur das Borylierungsprodukt zu isolieren, gelangen nicht. Zwar wurde vollständiger Eduktumsatz beobachtet, doch setzte sich das Rohprodukt bereits aus einer ganzen Reihe verschiedener Verbindungen zusammen. Beispielhaft ist die Zusammensetzung einer von vier durch Säulenchromatographie erhaltenen Fraktionen gezeigt (**Abb. 42**). Zwar konnte eine Spezies mit der richtigen Masse gefunden werden ($m/z = 493$), doch stellte diese auch im Verhältnis zu den übrigen Fraktionen nur eine Mindermengenkomponekte dar. Einen größeren Anteil machten mono-borylierte oder dechlorierte Spezies ($m/z = 275$, Monoclofenac) aus, die vermutlich durch Protodeborylierung gebildet wurden. Gerade das 1, -2, -6-Substituentenmuster und hohe Reaktionstemperaturen schienen diese unerwünschte Nebenreaktion zu begünstigen. Cheon *et al.* untersuchten die Protodeborylierung von *ortho*- und *para*-Phenolboronsäuren und postulierten hierfür einen von Wasser abhängigen Mechanismus.¹⁸⁹ Neben diesem Phänomen deuteten außerdem weniger intensive Peaks mit ebenfalls $m/z = 401$ oder $m/z = 493$ auf eine Borylierung am Stickstoffatom hin, sprich auf Regioisomere. Versuche durch erhöhte Katalysator- (6 mol%) oder Diborbeladung die Reaktion hin zu vollständiger, sauberer Diborylierung zu steuern, zeigten ebenfalls keinen Erfolg. Auch die Zugabe von Dibor im Unterschuss zur vermeintlichen Monoborylierung des Diclofenacs brachte keine Verbesserung. Die Zugabe von NMO lieferte wie zu erwarten ein noch umfangreicheres Produktspektrum, dessen Trennung aufgrund der teilweise nahezu identischen R_f -Werte der Komponenten nicht erfolgte.

¹⁸⁹ C.-Y. Lee, S.-J. Ahn, C.-H. Cheon, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12154 – 12160.

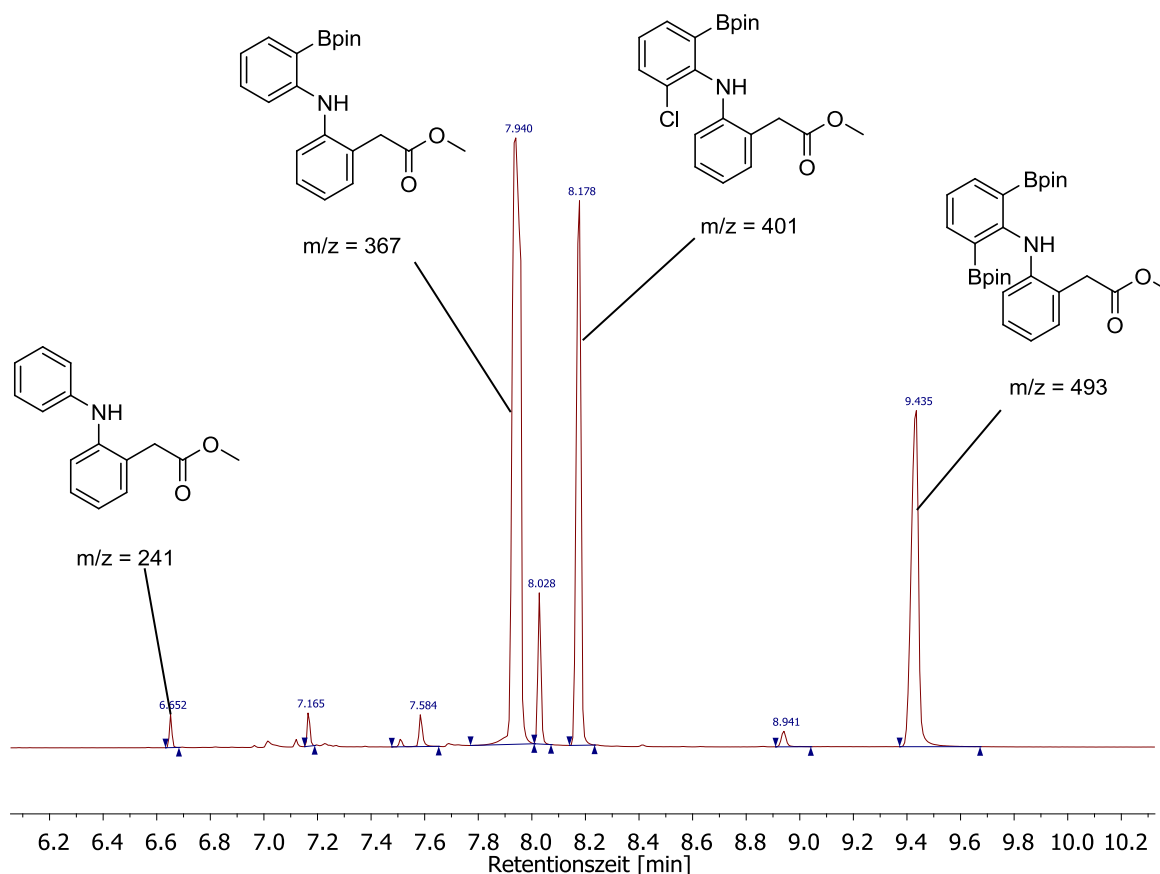


Abbildung 42: GC-Chromatogramm einer Fraktion der Diclofenac-Borylierung.

Da sich Diclofenac nach diesen Resultaten offensichtlich nicht für die Pd-katalysierte Borylierung eignete, wurde untersucht, ob eine effektive C-H Borylierung nach M3 erfolgen könnte. Ein erster Versuch lieferte das 4-Hydroxydiclofenac **224** in 49 % Ausbeute bei 18 % reisolierem Startmaterial (**Tab. 36, Eintrag 11**). Erwartete Nebenprodukte aus einer Borylierung/Hydroxylierung am Ring der Aminophenyllessigsäure wurden nicht isoliert. Per Dünnschichtchromatographie wurde zwar ein zweites, polareres Borylierungsprodukt beobachtet, dessen Hydroxyanalogon nach NMO Zugabe aber nicht gefunden.

Von pharmakokinetischen Gesichtspunkten aus, stellt Verbindung **224** als Hauptmetabolit des Diclofenacs *in vitro* neben 3-OH- und 5-OH-Diclofenac eine sehr wichtige und interessante Zielverbindung dar. Das genetisch polymorphe Enzym Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) ist neben dieser auch für die Biotransformation einer ganzen Reihe weiterer Pharmaka, darunter Ibuprofen und andere nichtsteroidale entzündungshemmende Wirkstoffe (engl.: nonsteroidal

anti-inflammatory drug, NSAID) verantwortlich.¹⁹⁰ Aus ökonomischen Aspekten gesehen, stellt die hier gezeigte Synthese einen sehr günstigen Zugang dar. 10 g Diclofenac Natriumsalz kosten je nach Anbieter zwischen 50 und 80,- €, 5 mg 4-Hydroxydiclofenac jedoch zwischen 470 und 1200,- €. ¹⁹¹ Auch das Cyclisierungsprodukt **225** wurde nun nach der gleichen Prozedur umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt und es wurden zwei Fraktionen erhalten. Die Analyse dieser ergab jedoch Gemische aus Edukt, einer unbekanntem Spezies und Produkt in ca. gleichen Anteilen. Weiterhin wurde nur sehr wenig Material isoliert und die dünnschichtchromatographische Kontrolle deutete auf vermehrte Zersetzung des Startmaterials hin.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Spätstufenfunktionalisierung der Pharmaka äußerst erfolgreich mit sehr guten Resultaten realisiert werden konnte. Fast alle Zielverbindungen waren durch die gewählten Methoden zugänglich. Ein vielseitiges Produktspektrum wurde aufgebaut, worunter auch pharmakologisch wertvolle Zielverbindungen waren.

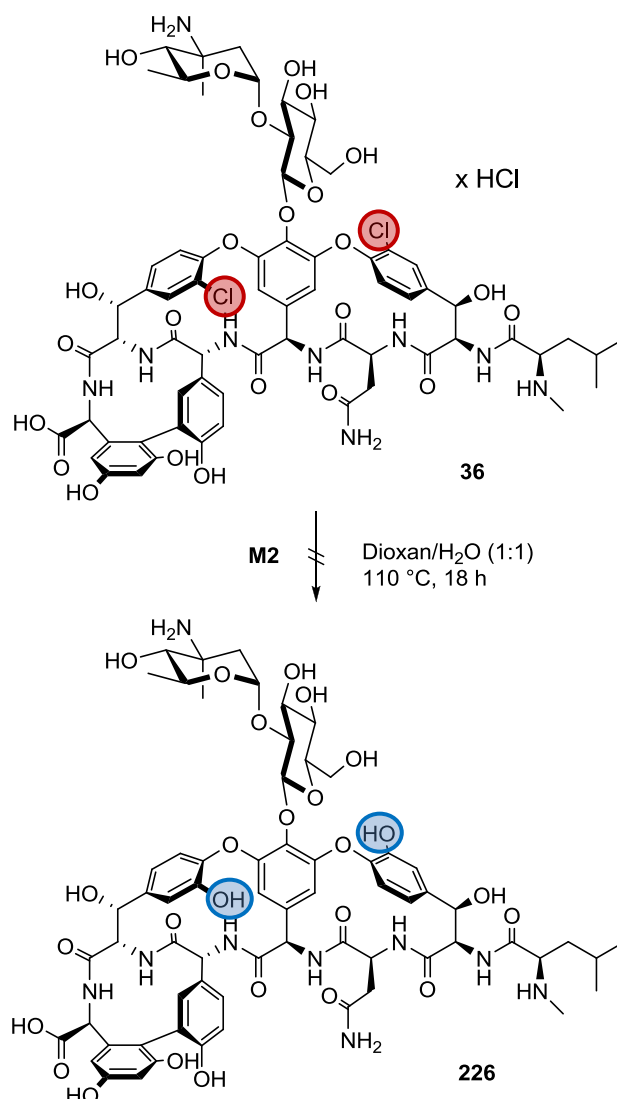
3.6.4 Untersuchungen zur Dihydroxylierung von Vancomycin

Durch die positiven Resultate der vorausgehenden Experimente bestärkt, sollte zum Abschluss die Möglichkeit der Vancomycin Dihydroxylierung untersucht werden. Obwohl die Diborylierung und Dihydroxylierung in dieser Arbeit noch nicht optimiert worden sind, sollte Vancomycin den Bedingungen nach M2 unterworfen werden. Seine Bedeutung als tricyclisches Glycopeptid-Antibiotika und die zunehmend auftretenden Resistenzen innerhalb der *Staphylococcus aureus* wurde bereits einleitend diskutiert (s. **Kap. 1.1.2**).

Für die Synthese des 5,15-Dihydroxyvancomycins **226** wurde von Vancomycin Hydrochlorid **36** ausgegangen und als Lösungsmittel ein 1:1-Dioxan/H₂O Gemisch gewählt (**Schema 43**). Da sich die Reaktion dünnschichtchromatographisch schlecht verfolgen ließ, auch auf RP-Platten nicht, wurde das Reaktionsgemisch 18 h bei 90 °C erhitzt.

¹⁹⁰ a.) Z. Yan, J. Li, N. Huebert, G. W. Caldwell, Y. Du, H. Zhong, *Drug Metab. Dispos.* **2005**, *33*, 706 – 713, b.) J. Kirchheimer, I. Meineke, N. Steinbach, C. Meisel, I. Roots, J. Brockmüller, *Clin. Pharmacol.* **2003**, *55*, 51 – 61.

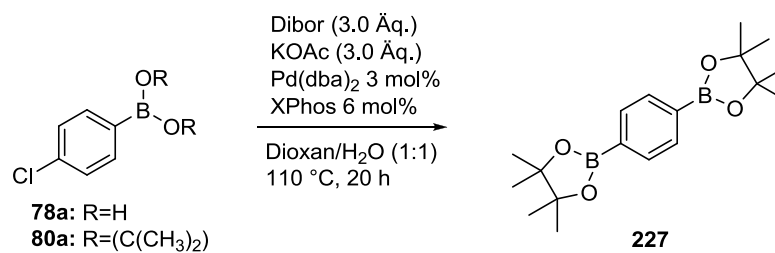
¹⁹¹ s. Substanzkataloge von ABCR (Artikel-Nr. AB348580) oder Sigma-Aldrich (Artikel-Nr. H3661-1VL), zu finden unter: <http://www.abcr.de/shop/de/catalogsearch/advanced/result/?q=64118-84-9>, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/h3661?lang=de®ion=DE>, letzter Aufruf: 25.03.2015.



Schema 43: Darstellung von 5,15-Dihydroxyvancomycin **226**.

Es wurden zwei identische Versuche durchgeführt, wovon einer nach besagter Zeit beendet wurde, und beim zweiten die NMO-Zugabe erfolgte. Von beiden Versuchen wurde ein schwarzer Rückstand noch heiß filtriert und das Filtrat abgekühlt. Dabei flockte aus der Lösung ein farbloser Feststoff aus, welcher im Anschluss in einem Gemisch aus Ameisensäure, Acetonitril und Wasser gelöst und als HPLC-MS Proben vorbereitet wurde. Leider wurde in beiden Fällen in der Probe nur nicht umgesetztes Edukt gefunden. Dies deutet darauf hin, dass das gewünschte Produkt nicht gebildet wurde oder in der Kälte noch in Lösung verblieb. Für folgende Versuche wäre also eine direkte HPLC-MS Analyse der Reaktionslösung sinnvoll.

Um zu prüfen, ob die Reaktion grundsätzlich in Dioxan/H₂O (1:1) Gemischen funktioniert, wurden zusätzlich zwei Testreaktionen durchgeführt (**Schema 44**).



Schema 44: Darstellung des Diboronsäureesters **231** in Dioxan/H₂O (1:1).

In beiden Versuchen wurde vollständiger Umsatz beobachtet und das Produkt per GC-MS als das Gewünschte identifiziert. Interessanterweise kam es im Fall von **78a** auch zur Bildung des Pinacolesters der Boronsäure.

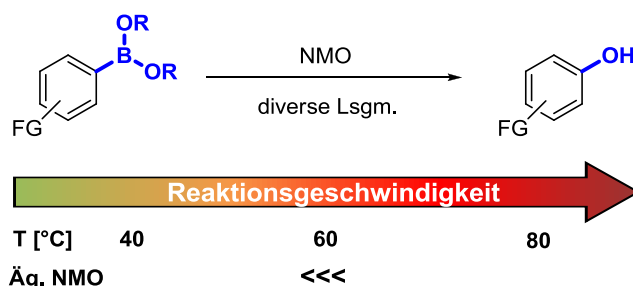
4. Zusammenfassung und Ausblick

4.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit setzt sich aus drei aufeinander aufbauenden Teilprojekten zusammen. In einem Ersten wurde die *N*-Oxid-vermittelte Hydroxylierung von Arylborverbindungen einschließlich kinetischer sowie mechanistischer Untersuchungen entwickelt und aus diesem sich ableitend als zweites Teilprojekt die Eintopf-Phenolsynthese ausgehend sowohl von Arylhalogeniden als auch von nicht Halogen-funktionalisierten Aromaten. Im dritten Teil der Arbeit wurden die gefundenen Methoden zur OH-Derivatisierung von hochfunktionalisierten Pharmaka angewendet.

4.1.1 NMO-vermittelte Hydroxylierung von Arylborverbindungen

Für die zum Beginn dieser Arbeit unbekannte Umwandlung von Arylborverbindungen in die entsprechenden Phenole mittels *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als mildes, toxikologisch unbedenkliches und kostengünstiges Oxidationsreagenz wurden zunächst die idealen Reaktionsbedingungen durch ein Lösungsmittel-Screening und temperatur- sowie konzentrationsabhängige Untersuchungen ermittelt. Es wurde gefunden, dass Reaktionstemperaturen $> 60\text{ °C}$ und überstöchiometrische Mengen NMO die Phenolbildung deutlich beschleunigen. Die Reaktion läuft in nahezu sämtlichen Standardlösungsmitteln mit hohem Umsatz ab (**Schema 45**).



Schema 45: Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Temperatur und NMO-Äquivalenten.

Auf diese Ergebnisse basierend, wurde ein allgemeingültiges Syntheseprotokoll mit den optimalen Bedingungen von 3.0 Äq. NMO bei 80 °C in 0.2 M Reaktionslösungen entwickelt und damit eine Reihe unterschiedlich funktionalisierter Phenole ausgehend von

Arylboronsäuren dargestellt. In der Regel wurden gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt (**Abb. 43**).

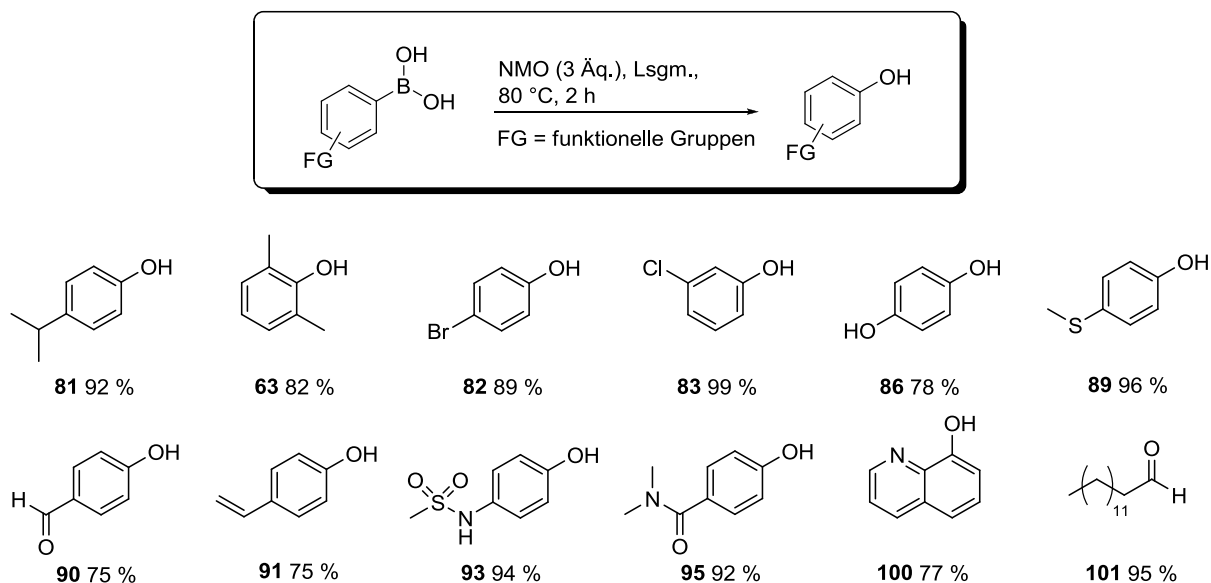
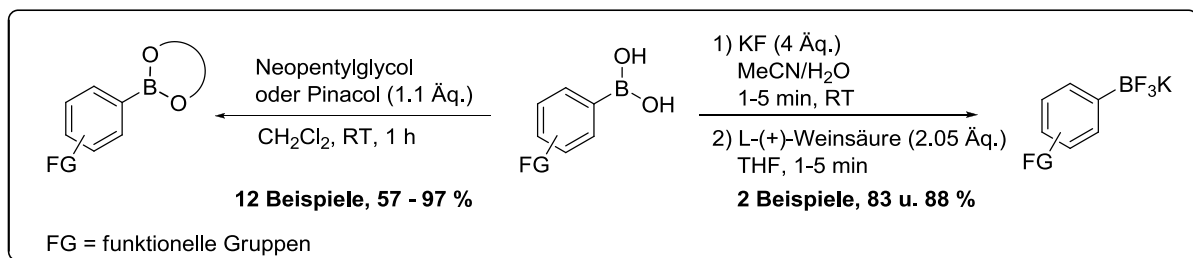


Abbildung 43: NMO-vermittelte Phenolsynthese, ausgewählte Produkte.

Anschließend wurden ergänzend dazu einige Arylboronsäureester (Pinacol und Neopentylglycol) sowie Kalium-Aryltrifluorborate synthetisiert (**Schema 46**).



Schema 46: Synthese von Arylboronsäureestern und Kalium Aryltrifluorboraten.

Diese und zusätzlich kommerziell erworbene Verbindungen wurden daraufhin nach dem oben gezeigten Protokoll umgesetzt und die entsprechenden Phenole in meist exzellenten Ausbeuten erhalten (**Abb. 44**).

Die äußerst milden und substratschonenden Bedingungen erlaubten die Phenolsynthese auch von oxidationsempfindlichen Substraten (**Abb. 43**, Verbindungen **81**, **89**, **90**, **91**, **101**; **Abb. 44**, Verbindungen **124**, **98**). Hohe Funktionalitätstoleranz und ein sehr geringer Anfall von Nebenprodukten zeichnen die entwickelte Methode aus.

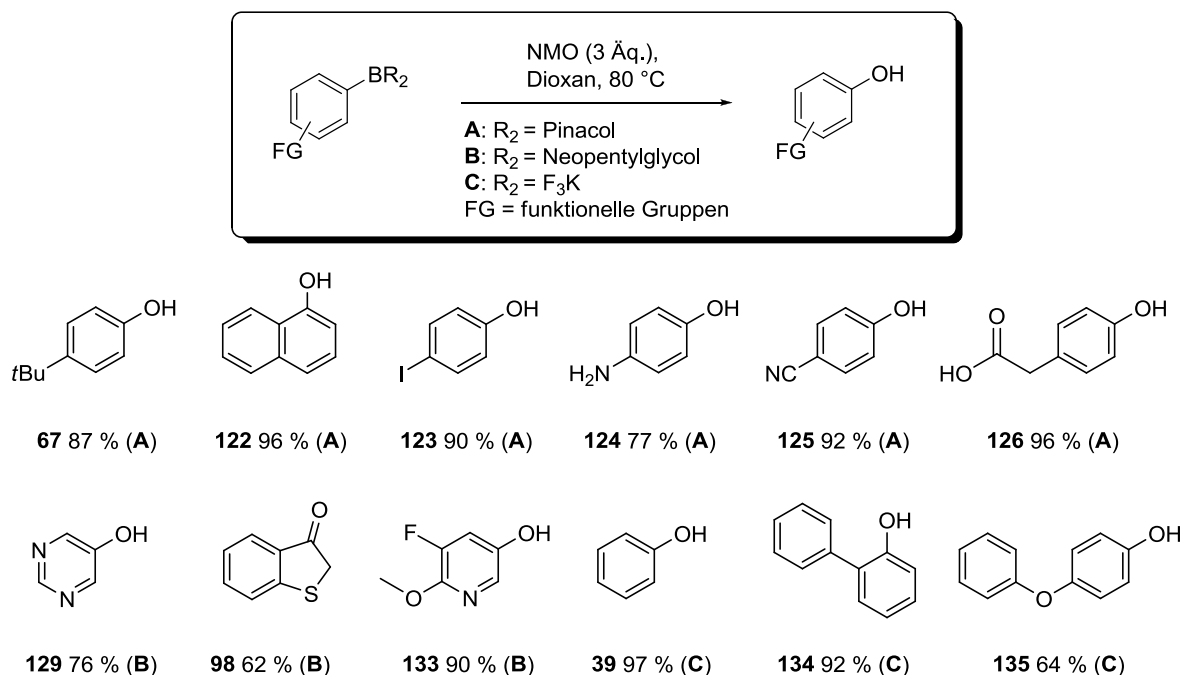


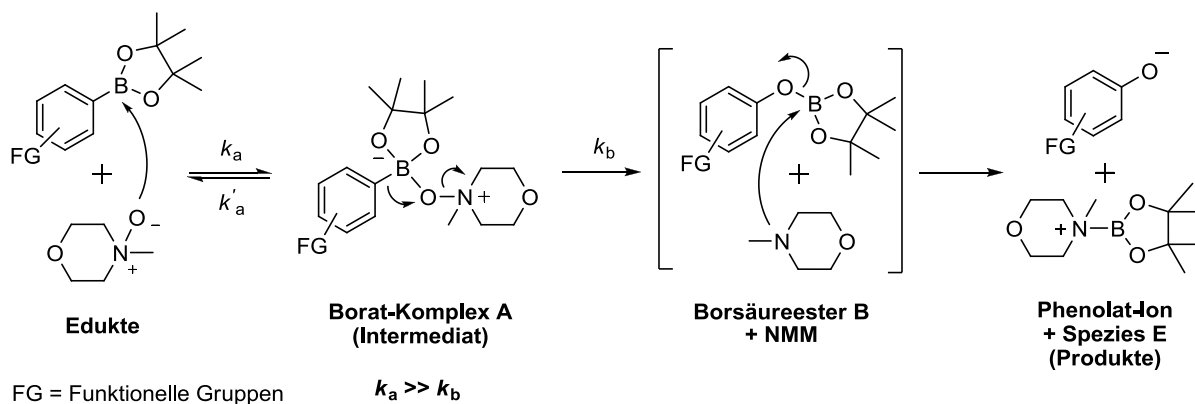
Abbildung 44: NMO-vermittelte Phenolsynthese, ausgewählte Produkte.

Zusätzlich zu den klassischen Reaktionen im Kolben lieferten Untersuchungen zur Mikrowellen-gestützten Phenolsynthese als potentielle Alternative mit kürzeren Reaktionszeiten und geringeren Lösungsmittelmengen sehr positive Resultate.

4.1.2 Mechanistische und kinetische Untersuchungen

In darauffolgenden mechanistischen Untersuchungen konnte ein Borat-Komplex nachgewiesen werden, der mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem für die Phenolsynthese postulierten NMO-Boronsäureester-Komplex **A** entspricht. ¹H- und ¹¹B-NMR-Studien sowie diverse Kontrollexperimente wurden zur Beweisführung herangezogen. Die Bildung des Borat-Komplexes-**A** erfolgt demnach unmittelbar nach dem Vermischen der Komponenten bei Raumtemperatur. Zusätzliche kinetische Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass es sich bei dem Prozess um eine Folgereaktion aus einem sich rasch bildenden Gleichgewicht zwischen Boronsäureester, NMO und dem Komplex-**A** handelt, deren geschwindigkeitsbestimmender Schritt die Bildung des Borsäureesters **B** und NMM aus dem Komplex **A** ist (**Schema 47**). Da das Intermediat **B** nicht nachgewiesen werden konnte, wird angenommen, dass es sich unter wasserfreien Bedingungen bei den Produktsignalen um die

des Phenolat-Ions und der Spezies **E** handelt, die unmittelbar aus Intermediat **B** und NMM hervorgehen.

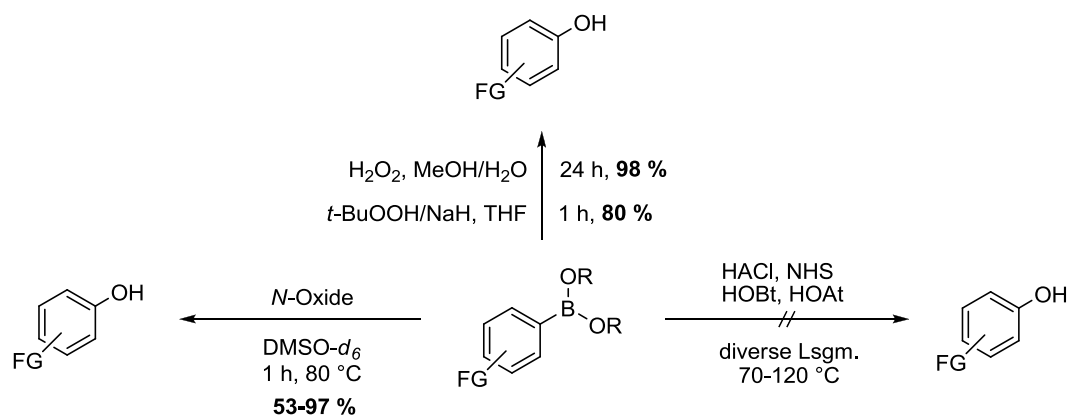


Schema 47: Postulierter Mechanismus der oxidativen Hydroxylierung von Arylboronsäureestern mittels NMO.

Weiterführende kinetische Untersuchungen deuten auf eine Reaktionsordnung zweiter Ordnung bezüglich der Edukte hin und für die Aktivierungsenergie E_A wurde ein Wert von $72.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ermittelt.

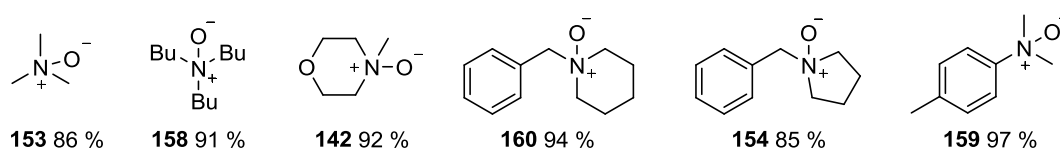
4.1.3 Alternative Oxidationsmittel

Im ersten Teilprojekt noch inbegriffen war die Suche nach alternativen Oxidationsmitteln. Eine Reihe von kommerziell erhältlichen *N*-Hydroxyverbindungen wie HACL **149**, NHS **150**, HOBt **151** oder HOAt **152** wiesen dabei ohne Zusatz einer stärkeren Base keine signifikante Reaktivität gegenüber Arylboronsäuren /-estern auf. Demgegenüber zeigten diverse *N*-Oxide ähnlich oder genauso hohen Umsatz zum Phenol wie NMO, ausgenommen die Pyridin-*N*-oxide, die keine Oxidationseigenschaft erkennen ließen. Das *N*-Oxid **159** nach Falck *et al.* stellte den stärksten Vertreter der *N*-Oxide dar. Weiterführende Experimente mit Peroxiden oder Peroxiden und starken Basen wie NaH ermöglichten ebenfalls eine saubere Phenolbildung, jedoch mit entweder deutlich längeren Reaktionszeiten oder aber geringeren Ausbeuten (**Schema 48**).



FG = Funktionelle Gruppe

Effizienteste N-Oxide:



Schema 48: Alternative Oxidationsmittel zur Phenolsynthese; ausgewählte N-Oxide.

4.1.4 Eintopf-Phenolsynthese ausgehend von Arylhalogeniden und nicht-aktivierten Aromaten

Im zweiten Teilprojekt wurde die Phenolsynthese ausgehend von Arylhalogeniden und „einfachen“ Aromaten untersucht. Dabei wurde auf Palladium- sowie Iridium-katalysierte Borylierungsmethoden zurückgegriffen und die daraus hervorgehenden Produkte in einem Eintopfverfahren mit NMO in die entsprechenden Phenole überführt.

Die Strategie musste schließlich so gewählt werden, dass NMO erst nach vollständiger Borylierung zur Reaktionslösung gegeben werden konnte, da es ansonsten durch Reaktion von NMO mit der Borquelle und dem Katalysator/Liganden-System zur Desaktivierung kam. Auf diese Weise ließ sich eine ganze Reihe unterschiedlich substituierter Aromaten in meist guten bis sehr guten Ausbeuten in die Phenole überführen. Während die Reaktion für die Aryliodide nur mäßige Resultate lieferte, gelang die Hydroxylierung der höher verfügbaren und aus medizinischen Aspekten wertvolleren Arylbromide und -chloride in sehr erfreulichem Maße (**Abb. 45**). Bemerkenswerterweise konnte ebenfalls die Hydroxylierung durch Ir-katalysierte CH-Aktivierung und Borylierung am Aromaten als Eintopfprozess mit NMO als Oxidationsreagenz realisiert werden.

Die erhaltenen Verbindungen wurden dabei in höchster Reinheit isoliert und anschließend vollständig charakterisiert.

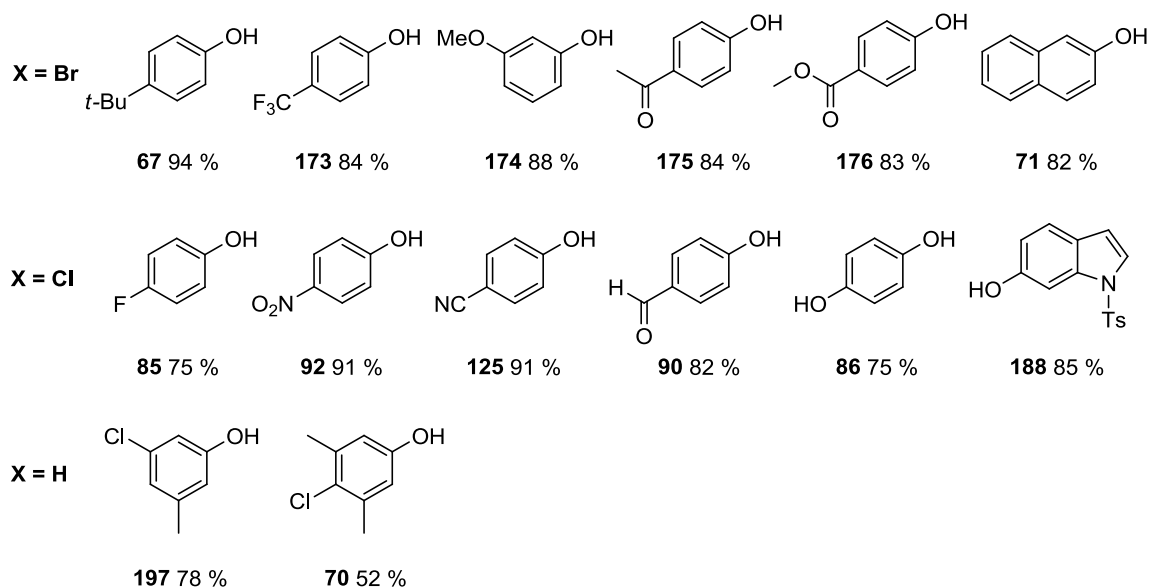
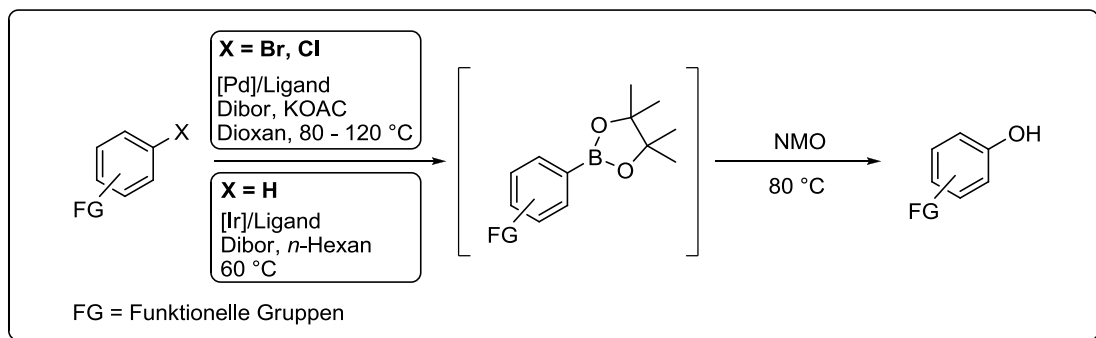


Abbildung 45: Übergangsmetall-katalysierte und NMO-vermittelte Eintopf-Phenolsynthese, ausgewählte Produkte.

4.1.5 „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka

Auf diese äußerst positiven Ergebnisse aufbauend wurde dann im letzten Teilprojekt eine Reihe kommerziell erworbener, chlosubstituierter Wirkstoffe in zumeist guten Ausbeuten in die entsprechenden Hydroxyanaloga überführt (**Abb. 46**). Während ein Teil der Substrate, die ein Essigsäuremotiv trugen, vorab in den jeweiligen Methylester überführt wurden (**214, 224**), konnten die freien Amine aus den Hydrochlorid- oder Dihydrogenphosphat-Salzen erhalten werden (**218, 219, 220, 221, 222**).

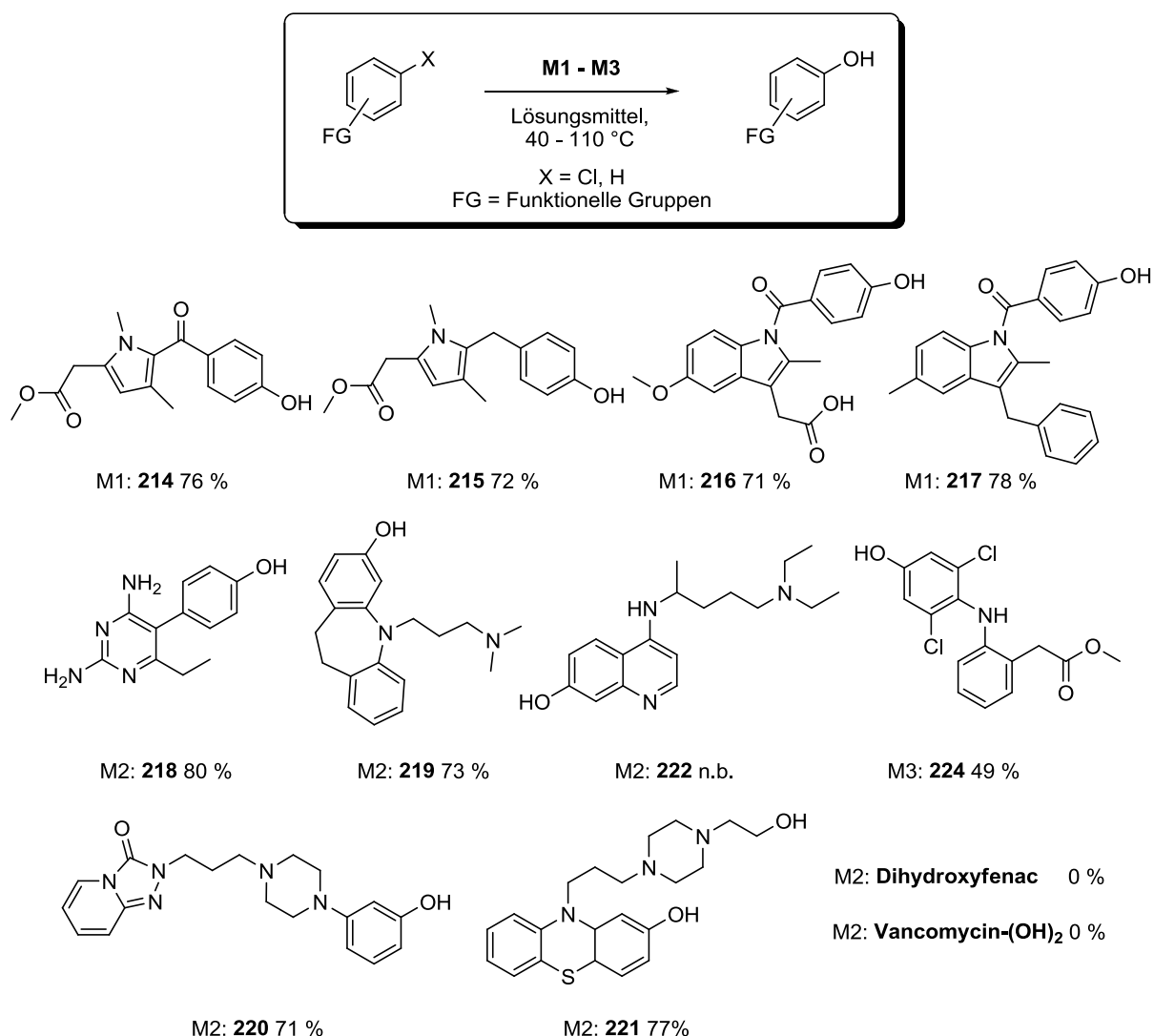


Abbildung 46: „Late-Stage“-Hydroxylierung von Pharmaka.

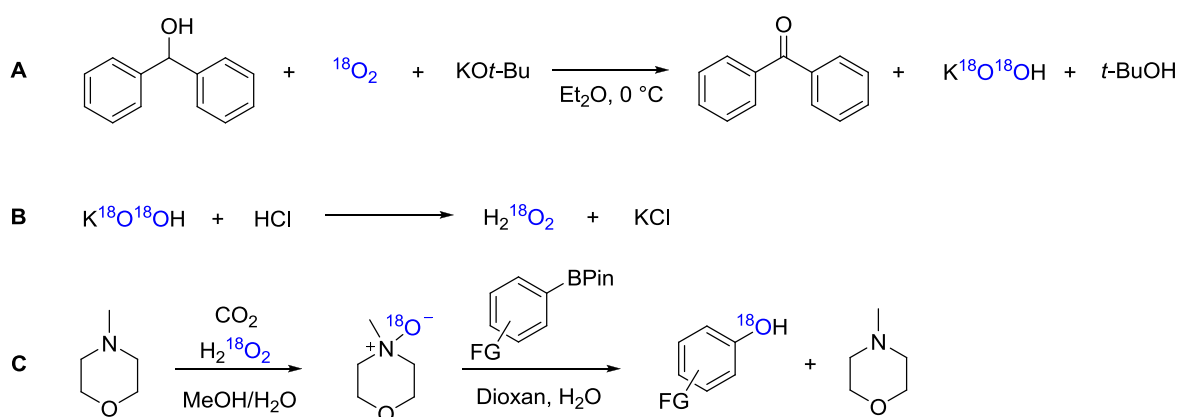
Der Darstellung des Zomepirac-Derivats **215** ging weiterhin die Ketonreduktion zur Methylengruppe mit BMS·SMe₂ voraus. Erwähnenswert ist außerdem, dass die Hydroxylierung des Diclofenac-Methylesters **208b** an den Chlorpositionen, sowie die Hydroxylierung von Vancomycinhydrochlorid nicht erfolgreich waren. Während es im Fall des Diclofenac-Methylesters zur Bildung vieler unerwünschter Nebenprodukte mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Protodeborylierung kam, ließ sich in der Reaktionslösung des Vancomycins nach HPLC-MS-Analyse nur das Edukt detektieren. 4-Hydroxydiclofenacmethylester **224** konnte allerdings im Anschluss erfreulicherweise mittels Ir-katalysierter Borylierung und NMO-vermittelter Hydroxylierung erhalten werden.

Zusammenfassend wurde eine sehr effiziente Hydroxylierungsmethode entwickelt, die sich hervorragend auf hochfunktionalisierte, komplexe Verbindungen anwenden lässt und äußerst gute Resultate erzielt.

4.2 Ausblick

4.2.1 Kinetische & Mechanistische Untersuchungen

Da das Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten der *N*-Oxid-vermittelten Hydroxylierung von Arylborspezies ausführlich dargestellt wurde und gemeinsam mit dem Protokoll nach Falck *et al.* je nach *N*-Oxid die optimalen Bedingungen gefunden wurden, sollten sich weitere Untersuchungen auf die vollständige Klärung des Mechanismus und der Kinetik der Reaktion konzentrieren. Wie aus dieser Arbeit und der von H. Biehler ersichtlich¹⁵³, deuten die Ergebnisse auf eine Reaktion 2.Ordnung bezüglich der Edukte hin. Nicht ermittelt werden konnte jedoch die Reaktionsordnung bezüglich jedes einzelnen Eduktes, des Komplexes **A** und damit die Gesamtordnung der Reaktion. Um dies aufzuklären, könnte die Isoliermethode in Kombination mit der Methode der Anfangsgeschwindigkeiten herangezogen werden. Um außerdem den Konzentrationsverlauf für das Intermediat besser untersuchen zu können, sollten ¹H-NMR-Messungen mit höheren Scanzahlen und den höchstmöglichen Eduktkonzentrationen für ein besseres Signal/Rausch-Verhältnis und höhere Intensitäten durchgeführt werden.



Schema 49: Darstellung von ¹⁸O-markiertem H₂O₂, NMO und Phenol.

Bezüglich der vollständigen Klärung des Mechanismus bieten sich Isotopenexperimente an. Um einen Nachweis für die Übertragung des NMO-Sauerstoffatoms auf den Aromaten zu

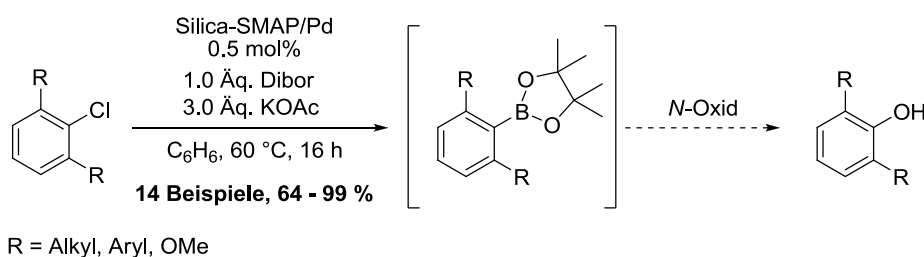
erbringen, wäre die Darstellung von ^{18}O markiertem NMO nach oben gezeigter *N*-Oxidation erforderlich (**Schema 49, C**). Dafür müsste $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ kommerziell erworben oder selbst synthetisiert werden. Bauder *et al.* beschrieben hierfür eine Methode zur Erzeugung von 50 – 70 % konzentrierten ^{18}O markiertem H_2O_2 in Wasser (**Schema 49, A, B**).¹⁹²

^{18}O als nicht radioaktives Isotop des Sauerstoffs ist zwar nicht NMR-aktiv, lässt sich aber indirekt durch die charakteristische chemische Verschiebung der ^{13}C -Signale der ^{18}O -bindenen Kohlenstoffatome beobachten. Alternativ bietet sich zum Nachweis vor allem auch die Massenspektrometrie an.

Für den in Kapitel 3.3.4 untersuchten Substituenteneinfluss bietet sich ferner durch zusätzliche Experimente die Erstellung eines Hammett-Plots an, um einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Struktur der Arylboronsäureester, NMO und deren Reaktivität herzustellen. Weiterhin ließen sich in Bezug auf den Mechanismus Rückschlüsse über mögliche Ladungsauf- oder -abbauprozesse und die Reaktionsgeschwindigkeit ziehen.

4.2.2 Eintopf-Phenolsynthese

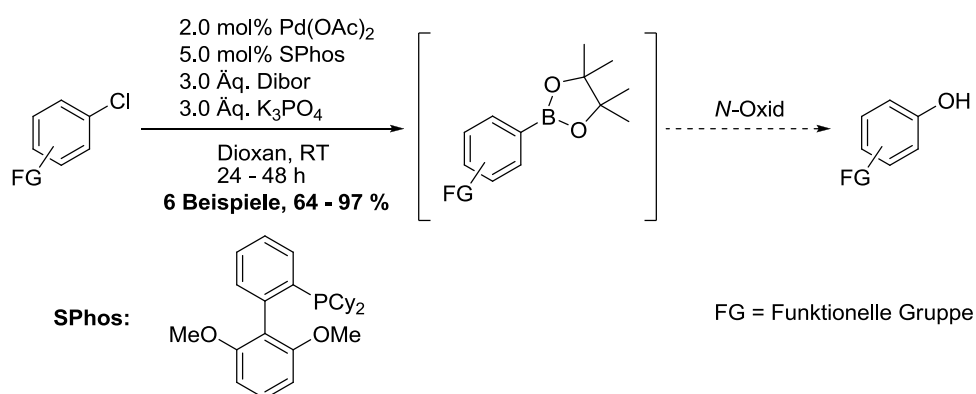
Die Eintopfsynthese lieferte für die meisten untersuchten Arylbromide und Arylchloride sehr gute Resultate. Das enorme Spektrum an spezifischen Katalysator-Liganden-Systemen, welche in der Literatur für unterschiedlichste Substrate beschrieben sind, könnte auch im Fall einiger durch die hier gewählten Bedingungen nicht zugänglichen Verbindungen untersucht und eingesetzt werden. Als Beispiel sei das Silica-SMAP/Pd-System für sterisch anspruchsvolle, 1,3-substituierte Arylchloride nach Sawamura genannt (**Schema 50**).¹⁶⁶



Schema 50: Silica-SMAP/Pd-vermittelte Borylierung 1,3-disubstituierter Arylchloride.

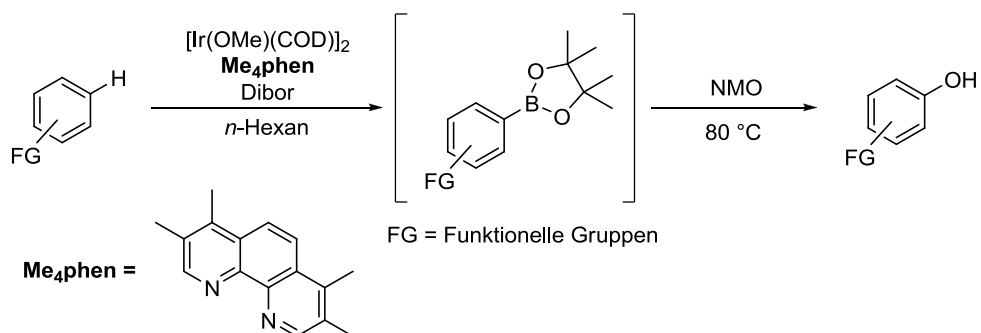
¹⁹² G. Grassi, M. Oldani, A. Bauder, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *33*, 400 – 404.

Zu optimieren ist weiterhin die Borylierung und anschließende Hydroxylierung von Di- und Trichlorbenzolen. Dies ist besonders im Hinblick auf die in der Natur vielfach auftretenden Catechol-, Pyrogallol- und Phloroglucin-Motive interessant. Bisherige Experimente lieferten die entsprechenden Phenole in mäßigen Ausbeuten und unter Bildung diverser Nebenprodukte durch Protodeborylierung bei hohen Temperaturen (80 – 110 °C). Entscheidend für eine adäquate Produktbildung wären daher wahrscheinlich Reaktionstemperaturen unterhalb von 60 °C. Ein Protokoll nach Buchwald *et al.* könnte hierfür eine gute Alternative darstellen.^{115d} Anstelle von KOAc wird K₃PO₄ als Base verwendet, als Katalysator-Vorläufer dient Pd(OAc)₂ und als Ligand wird SPhos eingesetzt.



Schema 51: Borylierung von Arylchloriden bei RT nach Buchwald *et al.*

Die bei Raumtemperatur ablaufende Reaktion liefert die Borylierungsprodukte zwar nach deutlich längeren Reaktionszeiten, dafür aber in guten bis sehr guten Ausbeuten (**Schema 51**). Im Fall der Ir-katalysierten CH-Borylierung müssen die Reaktionsbedingungen noch optimiert werden. Die ideale Katalysator/Liganden-Beladung zu finden sowie die Verwendung eines noch effizienteren Liganden, wie beispielsweise Me₄phen sollten dabei im Vordergrund stehen (**Schema 52**).



Schema 52: Ir-katalysierte CH-Borylierung.

4.2.3 „Late-Stage“-Derivatisierung

Bei der „Late-Stage“-Hydroxylierung wurde das Augenmerk erfolgreich vor allem auf den Cl-OH-Austausch gelegt, wonach sich folgende Experimente der Ir-katalysierten CH-Funktionalisierung der oben gezeigten und zusätzlichen Verbindungen widmen sollten. Von den in dieser Arbeit vorgestellten Verbindungen würden folgende vielversprechende Substrate zur CH-Aktivierung darstellen (**Abb. 46**). Orientiert man sich an den Regeln zur regioselektiven Borylierung von Heteroaromaten nach Hartwig *et al.*, kommen an den oben gezeigten Beispielen meist mehrere Positionen in Frage.^{118b} Dabei legen empirische Daten nahe, dass keine Borylierung in *ortho*- oder *alpha*-Position zu freien N-H oder basischen Stickstoffatomen stattfindet. Smith und Maleczka *et al.* konnten diesbezüglich zeigen, dass aromatische $-NH_2$ Gruppen wiederum einen *ortho*-dirigierenden Effekt aufweisen, der aber bereits für sekundäre Aniline nicht mehr gilt.^{117c}

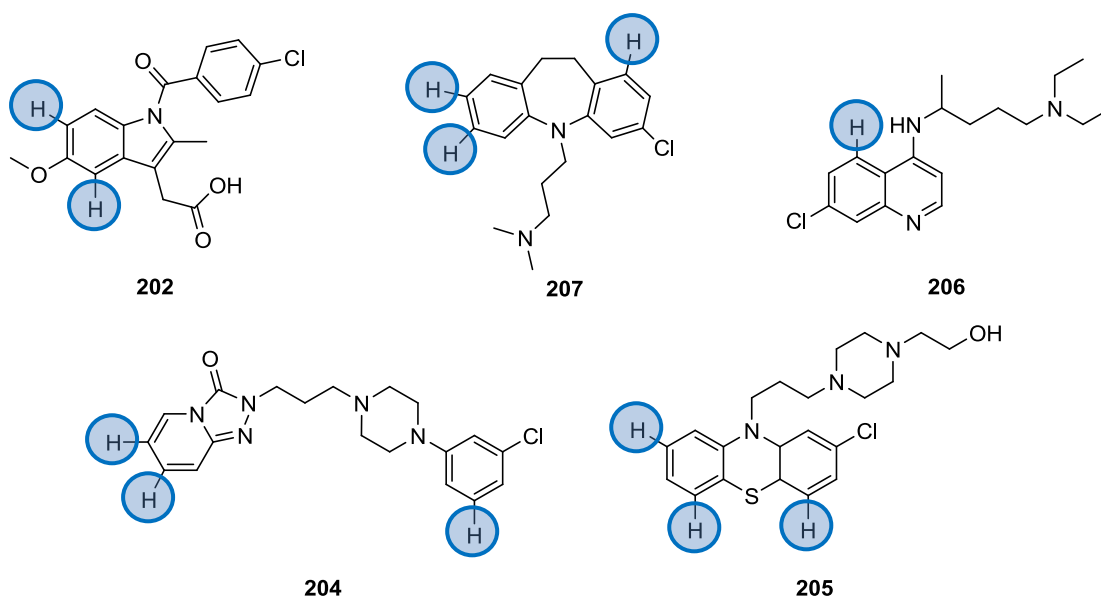


Abbildung 46: Potentielle regioselektive Borylierungspositionen.

Demgegenüber wird bevorzugt in *ortho*-Position zu Sauerstoff- und Schwefelatomen boryliert. Weiterhin haben grundsätzlich sterische Faktoren einen großen Einfluss auf die Regioselektivität, wodurch beispielsweise 1,4-substituierte Aromaten schwer zugänglich für die CH-Aktivierung sind.

Zukünftige Projekte sollten sich in diesem Zusammenhang daher der regio- und chemoselektiven Spätstufenderivatisierung widmen, um das Spektrum der gezielten

Hydroxylierung zu erweitern. Neben den gezeigten Halogen- und Wasserstoff-Austauschreaktionen an sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen wäre auch die Entwicklung spezifischer allylischer oder benzyllischer C-H-Oxidationsreaktionen, die in keiner Konkurrenz zu den gezeigten Methoden stehen, von großem Interesse.

5. Experimentarteil

5.1 Ressourcen und Gerätschaften

Allgemeines:

Alle Reaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur, bezogen auf 22 °C, und bei 1013 hPa Atmosphärendruck durchgeführt und solche mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Substanzen in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre.

Chemikalien und Lösungsmittel:

Die erforderlichen und verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Organics, Alfa Aesar, VWR, ABCR, und Sigma Aldrich in höchster verfügbarer Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Lösungsmittel wurden wie vom Hersteller bezogen (reinst; absolut, über Molsieb (H_2O ≤ 0.01 %), ≥ 99.5 %) eingesetzt (Dioxan, Methanol, Dichlormethan, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Toluol, Acetonitril). Außerdem wurden Lösungsmittel sowohl über eine Lösungsmitteltrocknungsanlage (MB SPS-800) der Firma Mbraun bezogen als auch frisch destilliert (Dichlormethan, Chloroform, Toluol, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Petrolether, Diethylether, Ethanol, Methanol).

Chromatographie:

Zur Erstellung von Dünnschichtchromatogrammen wurden Kieselgel-Platten der Firma Macherey-Nagel (ALUGRAM[®] - Xtra SIL G/UV₂₅₄, 0.20 mm) verwendet. Die Detektion erfolgte entweder mittels UV-Licht (254 nm) oder durch Anfärben mit Cerammoniummolybdat (Phosphormolybdänsäure (25 g), $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (10 g), H_2SO_4 konz (60 mL), H_2O (940 mL)), Ninhydrin (Ninhydrin (0.8 g), EtOH (200 mL)), Vanillin (Vanillin (8.6 g), H_2SO_4 konz. (2.5 mL), EtOH (200 mL)) oder Kaliumpermanganat (Kaliumpermanganat (2.4 g), Kaliumcarbonat (16 g), Natriumhydroxid (4 mL, 5 %), H_2O (240 mL)) und anschließender Behandlung im Heißluftstrom. Als Laufmittel wurden die in den Versuchsvorschriften angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet. Für diese gelten folgende Abkürzungen: PE (Petrolether 50/70), EE (Essigsäureethylester), DE (Diethylether), DCM (Dichlormethan). Die angegebenen R_f -Werte geben die Laufhöhe relativ zur Lösungsmittelfront wieder.

Für die säulenchromatographische Reinigung wurde Kieselgel 60 Å (Korngröße 40-63 µm) der Firma Fluka verwendet. Die verwendeten Eluentengemische sind den Versuchsvorschriften zu entnehmen; für sie gelten oben genannte Abkürzungen.

Infrarotspektroskopie:

IR-Spektren wurden mit dem FT-IR Spektrometer „ALPHA Platinum ATR“ der Firma Bruker gemessen. Die Wellenzahlen werden in reziproken Zentimetern (cm⁻¹) angegeben.

Schmelzpunktbestimmung:

Zur Bestimmung aller Schmelzpunkte wurde das Gerät „Melting Point M-565“ der Firma Büchi verwendet.

Mikrowellenreaktionen:

Mikrowellenreaktionen wurden am Mikrowellensystem „Discover“ (Magnetron Frequenz 2450 MHz) der Firma CEM durchgeführt. Es wurden dickwandige 10 mL Mikrowellenreagenzgläser mit Aluminium ummantelten Teflonsepten verwendet.

NMR-Spektroskopie:

¹H-, ¹³C- und 2D-NMR-Spektren, sowie ¹¹B-, und ¹⁹F-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

| | |
|-------------------------|--|
| „Bruker FT 300“ | 300 MHz- ¹ H-NMR und 75 MHz- ¹³ C-NMR. |
| „Bruker AVANCE I-400 “ | 400 MHz- ¹ H-NMR und 101 MHz- ¹³ C-NMR |
| „Bruker AVANCE II-400 “ | 400 MHz- ¹ H-NMR und 101 MHz- ¹³ C-NMR |
| „Bruker DRX-500“ | 500 MHz- ¹ H-NMR und 125 MHz- ¹³ C-NMR |
| „Bruker AVANCE III 600“ | 600 MHz- ¹ H-NMR und 150 MHz- ¹³ C-NMR |

¹H-NMR-Spektren:

Als interner Standard diente das Restprotonen-Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels (CDCl₃-d₁: δ = 7.26 ppm; MeOH-d₄: δ = 3.31 ppm; DMSO-d₆: δ = 2.50 ppm; D₂O-d₂: δ = 4.79 ppm; MeCN-d₃: δ = 1.94 ppm) oder Tetramethylsilan (TMS: δ = 0.00 ppm). Die chemische Verschiebung δ ist in parts per million (ppm), die Kopplungskonstante *J* in Hertz (Hz) angegeben. Weiterhin sind die integrierte Protonenzahl und die Zuordnung der Signale anhand der Nummerierung der Atome in der zugehörigen Abbildung angegeben,

wobei die Nummerierung nicht nach den Regeln der IUPAC erfolgt. Die Signalmultiplizitäten werden folgendermaßen abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, se = Sextett, sept = Septett, m = Multipllett, br = breites Signal, und Kombinationen aus diesen. Im Fall von niedrig siedenden Zielverbindungen werden noch im Produkt verbliebene Lösungsmittelanteile mittels ^1H -NMR-Spektroskopie in die Ausbeuteberechnung einbezogen.

^{13}C -NMR-Spektren:

Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind Breitband entkoppelt. Angegeben sind das verwendete deuterierte Lösungsmittel, die chemische Verschiebung δ in ppm, die Anzahl der Kohlenstoffatome und deren Zuordnung per Nummerierung in der zugehörigen Abbildung. Als interner Standard diente das Restprotonen-Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels (CDCl_3 - d_1 : $\delta = 77.16$ ppm; MeOH - d_4 : $\delta = 49.00$ ppm; DMSO - d_6 : $\delta = 39.52$ ppm; MeCN - d_3 : $\delta = 118.26, 1.32$ ppm) oder Tetramethylsilan (TMS: $\delta = 0.00$ ppm).

^{11}B - und ^{19}F -NMR-Spektren:

Angegeben sind das verwendete deuterierte Lösungsmittel, die chemische Verschiebung δ in ppm und die Zuordnung zur jeweiligen Spezies.

In der ^{11}B -NMR Spektroskopie wird standardmäßig die chemische Verschiebung von $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gleich Null gesetzt. Aufgrund seiner Lewis-aciden Eigenschaften wurde es jedoch nicht als interner Standard zugegeben. Bei Mehrkomponenten-Messungen wurde das Edukt signal als relativer Standard verwendet.

In der ^{19}F -NMR-Spektroskopie wird die chemische Verschiebung von Trichlorfluormethan gleich Null gesetzt. Da es einen niedrigen Siedepunkt aufweist, wurde es nicht als interner Standard verwendet. Die angegebenen chemischen Verschiebungen sind daher lediglich relativ.

Massenspektrometrie und Gaschromatographie:

Hochauflösende ESI-Massenspektren (Positivmodus) wurden mit folgendem Gerät aufgenommen: "6224 ESI-TOF" der Firma Agilent (Massenbereich: 110 – 3200 m/z). Zur Auswertung der Massenspektren sind sowohl der berechnete als auch der gemessene Wert für die Masse des gefundenen Peaks als m/z-Verhältnis, sowie die Summenformel des entsprechenden Ions angegeben. EI-Massenspektren wurden gekoppelt als

Gaschromatographie-Massenspektrometrie Verfahren mit Hilfe des "Agilent Technologies 6890N Network GC-System" (HP-5MS Kapillarsäule (l=30 m), He als Trägergas, 59755 VL massensensitiver Detektor) aufgenommen. Angegeben sind die bei entsprechender Methode erhaltenen Retentionszeiten, das m/z-Verhältnis der gefundenen Peaks und deren prozentuales Verhältnis zueinander.

Elementaranalysen:

Zur Bestimmung der elementaren Zusammensetzung wurden die Geräte „Vario ELIII“ der Firma Elementar und „EuroEA Elemental Analyzer“ der Firma EuroVektor mit HEKAtech HAT Sauerstoff-Analysator verwendet.

5.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten

5.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV-1: NMO vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäuren/ -pinacolestern

In einem 10 mL Reagenzglas wurden 1.0 Äq. Arylboronsäure/ -ester mit 3.0 Äq. wasserfreiem *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 1,4-Dioxan_{abs.} (0.1 – 0.2 M) gelöst und die Reaktionsmischung unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Falls nicht anders beschrieben, wurde nach vollständigem Umsatz und Abkühlen auf Raumtemperatur mit H₂O_{dest.} verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das resultierende Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV-2: Synthese von Arylboronsäureneopentylestern/ -pinacolestern

In einem 10 mL Reagenzglas wurden 1.00 mmol (1.00 Äq.) Arylboronsäure in 5 mL Dichlormethan (0.2 M) vorgelegt und anschließend mit 1.05 mmol (1.05 Äq.) Neopentylglycol bzw. Pinacol versetzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und die Lösung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde, falls nicht anders beschrieben, mit H₂O_{dest.}

verdünnt, die Phasen getrennt und noch zweimal mit dem je gleichen Volumen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

AAV-3: Synthese von Kaliumaryltrifluorboraten

In einem 10 mL Reagenzglas wurden 1.00 mmol (1.00 Äq.) Arylboronsäure in 4 mL Acetonitril bei Raumtemperatur suspendiert und dann mit einer Lösung aus 4.00 mmol (232 mg, 4.00 Äq.) Kaliumfluorid in 0.4 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ versetzt und bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wurde tropfenweise eine Lösung aus 2.05 mmol (308 mg, 2.05 Äq.) L-(+)-Weinsäure in 1.5 mL Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 10 min wurde mit 1 mL Acetonitril verdünnt und der entstandene farblose Niederschlag filtriert. Der Filterkuchen wurde noch dreimal mit je 5 mL Acetonitril gewaschen und dann verworfen. Das resultierende Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

AAV-4: NMO vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäureneopentylestern

In einem 10 mL Reagenzglas wurden 1.0 Äq. Arylboronsäureneopentylester mit 3.0 Äq. wasserfreiem *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 1,4-Dioxan_{abs.} (0.2 M) gelöst und gemeinsam auf 80 °C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in wenig Ethylacetat aufgenommen und das Rohprodukt abschließend säulenchromatographisch gereinigt.

AAV-5: NMO vermittelte Hydroxylierung von Kaliumaryltrifluorboraten

In einem 10 mL Reagenzglas wurden 1.0 Äq. Kaliumaryltrifluorborat mit 3.0 Äq. wasserfreiem *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 1,4-Dioxan_{abs.} (0.2 M) gelöst und gemeinsam auf 80 °C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie

verfolgt. Falls nicht anders beschrieben, wurde nach vollständigem Umsatz und Abkühlen auf Raumtemperatur die Reaktionsmischung mit 2N NaOH_{aq.} versetzt, zweimal mit dem gleichen Volumen Diethylether ausgeschüttelt und die organische Phase verworfen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 2N HCl_{aq.} angesäuert und dreimal mit dem gleichen Volumen Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV-6: Mikrowellengestützte, NMO vermittelte Hydroxylierung von Arylboronsäuren/-estern

- i.) In einem 10 mL Mikrowellen-Reagenzglas wurden 0.50 mmol (1.0 Äq.) Arylboronsäure und 1.50 mmol (176 mg, 3.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 250 µL 1,4-Dioxan_{abs.} (2.0 M) vorgelegt und anschließend mittels Mikrowelle 10 min bei 100 °C unter Rühren erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch gereinigt.
- ii.) Gleiche Prozedur wie i.), nur: 0.40 mmol (1.0 Äq.) Arylboronsäure, 1.20 mmol (141 mg, 3.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid, 2 mL 1,4-Dioxan_{abs.} (0.2 M), 15 min bei 100 °C erhitzt. Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wurde mit wenig H₂O_{dest.} verdünnt und dann dreimal mit dem je gleichen Volumen EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV-7: CO₂-vermittelte *N*-Oxid Synthesen

In einem 100 mL Rundkolben wurden 4.0 mmol (1.0 Äq.) des zuvor kugelrohrdestillierten Amins in 4 mL MeOH/H₂O (1:3) gelöst. Die Zugabe von 4.2 mmol (0.48 g, 0.43 mL, 1.05 Äq.) H₂O₂ (30 %) erfolgte anschließend tropfenweise und unter Eisbadkühlung. Nach einigen Minuten wurde CO₂ für etwa 5 min in die Lösung eingeleitet und nach Beenden der Zugabe wurde die Reaktionslösung noch weiter unter CO₂-Atmosphäre gerührt. Nach Vollständigkeit der Reaktion (Kontrolle per DC) wurde Methanol unter vermindertem Druck

entfernt und überschüssiges H₂O₂ durch Zugabe von MnO₂ auf Silica zersetzt. Anschließend wurde die Suspension über Watte und Seesand filtriert und das Filtrat lyophilisiert. Bei unvollständiger Trocknung erfolgt eine weitere Trocknung im Hochvakuum. Sofern nötig, erfolgt eine zusätzliche Reinigung per Umkristallisation.

AAV-8: Pd-katalysierte Borylierung und *in-situ* Hydroxylierung von Arylbromiden

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 599 µmol (152 mg, 1.2 Äq.) Bis(pinacolato)dibor, 1.50 mmol (147 mg, 3.0 Äq.) Kaliumacetat und 15.0 µmol (12.2 mg, 3 mol%) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) vorgelegt und mit zuvor 10 min entgastem 1,4-Dioxan_{abs.} (0.1 M) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 500 µmol (1.0 Äq.) Arylbromid zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 80 °C erhitzt. Nach vollständiger Bildung des Zwischenprodukts wurden 2.50 mmol (293 mg, 5.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid hinzugefügt und das Gemisch weiter bis zum vollständigen Umsatz bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über SiO₂ filtriert, das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV-9: Pd-katalysierte Borylierung und *in-situ* Hydroxylierung von Arylchloriden (Miyaura/Ishiyama Bedingungen)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre zunächst 30.0 µmol (17.3 mg, 3.0 mol%) Bis(dibenzylidenaceton)palladium(0) mit 72.0 µmol (20.2 mg, 7.2 mol%) Tricyclohexylphosphan in zuvor 10 min entgastem 1,4-Dioxan_{abs.} (0.2 M) gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1.00 mmol (1.0 Äq.) Arylchlorid, 1.10 mmol (279 mg, 1.1 Äq.) Bis(pinacolato)dibor und 3.00 mmol (295 mg, 3.0 Äq.) Kaliumacetat zur Reaktionslösung hinzugegeben und das resultierende Gemisch auf 80 °C erhitzt. Nach vollständiger Bildung des Zwischenprodukts wurden 5.00 mmol (586 mg, 5.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid hinzugefügt und das Gemisch weiter bis zum vollständigen Umsatz bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2N NaOH_{aq.} verdünnt, zweimal mit dem gleichen Volumen Diethylether ausgeschüttelt und

die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde dann mit 2N HCl_{aq.} angesäuert, die Lösung dreimal mit dem jeweils gleichen Volumen Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV-10: Pd-katalysierte Borylierung und *in-situ* Hydroxylierung von Arylchloriden (Buchwald Bedingungen)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 1.00 mmol (1.0 Äq.) Arylchlorid, 3.00 mmol (761 mg, 3.0 Äq.) Bis(pinacolato)dibor, 3.00 mmol (294 mg, 3.0 Äq.) Kaliumacetat, 30.0 µmol (17.3 mg, 3 mol%) Bis(dibenzyliden-aceton)palladium(0) und 60.0 µmol (28.6 mg, 6 mol%) 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl vorgelegt und mit 2.5 mL zuvor 10 min entgastem 1,4-Dioxan_{abs.} (0.4 M) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter Rühren langsam auf 110 °C erhitzt und bis zur vollständigen Bildung des Zwischenprodukts bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf 80 °C wurden 5.00 mmol (586 mg, 5.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid über einen Zeitraum von 5 min vorsichtig hinzugegeben und die Reaktionslösung weiter bis zum vollständigen Umsatz bei gleicher Temperatur gerührt. Die abschließende Aufarbeitung und Reinigung erfolgte substratabhängig und ist jeweils extra aufgeführt.

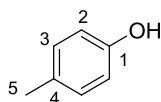
AAV-11: Ir-katalysierte Borylierung und *in-situ* Hydroxylierung

In einem ausgeheizten 10 mL Reagenzglas wurden unter Schutzgasatmosphäre 1.0 mmol (1.0 Äq.) des entsprechenden Aromaten, 15 µmol (9.9 mg, 1.5 mol%) (1,5-Cyclooctadien)(methoxy)iridium(I)-Dimer, 30 µmol (8.1 mg, 3 mol%) 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl und 1.0 mmol (1.0 Äq.) Bis(pinacolato)dibor vorgelegt und anschließend mit 3 mL zuvor 10 min entgastem *n*-Hexan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nun auf 60 °C erhitzt und bis zur vollständigen Bildung des Zwischenprodukts gerührt. Daraufhin wurden 4.0 mmol (0.47 g, 4.0 Äq.) wasserfreies *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid und 200 µL 1,4-Dioxan_{abs.} hinzugefügt und das Gemisch bis zum vollständigen Umsatz bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde über SiO₂ filtriert und das Filtrat unter

vermindertem Druck eingeengt. Abschließend erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes.

5.2.2 Vorschriften und analytische Daten zur NMO-vermittelten Phenolsynthese von Arylboronsäuren (Kap. 3.1.5.1)

Synthese von *p*-Kresol (78b/80b)



C₇H₈O
108.14 g/mol
78b/80b

AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.47 mmol) Boronsäure, 517 mg (4.41 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.25 M); Reaktionszeit: 1 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 135 mg (1.25 mmol), 85 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.46 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 33 °C

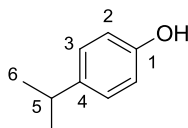
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H³), 6.74 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H²), 4.63 (br, 1H, OH), 2.28 (s, 3H, H⁵) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (C¹), 130.2 (2C, C³), 130.1 (C⁴), 115.2 (2C, C²) 20.6 (C⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3318, 3023, 2921, 1599, 1510, 1433, 1359, 1221, 1170, 1103, 840, 809, 738, 504, 463 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.200 min): m/z = 108 (81 %), 107 (100 %), 90 (8 %), 80 (10 %), 79 (21 %), 77 (31 %), 63 (5 %), 53 (8 %), 51 (11 %).

Synthese von 4-Isopropylphenol (81)



$C_9H_{12}O$
136.19 g/mol
81

AAV-1: Ansatzgröße: 201 mg (1.20 mmol) Boronsäure, 418 mg (3.57 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1, v/v, 0.20 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: H₂O/DE; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 161 mg (1.15 mmol), 92 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.83 (EE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 53 – 55 °C

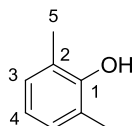
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, H³), 6.78 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H, H²), 4.90 (br, 1H, OH), 2.86 (sept, ³J = 6.9 Hz, 1H, H⁵), 1.23 (d, ³J = 6.9 Hz, 6H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.8 (C¹), 141.6 (C⁴), 127.9 (2C, C³), 115.5 (2C, C²), 33.7 (C⁵), 24.6 (2C, C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3221, 3021, 2956, 2867, 1598, 1510, 1447, 1361, 1221, 1174, 1102, 1052, 1013, 822, 699, 541 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.850 min): m/z = 136 (30 %), 121 (100 %), 103 (12 %), 91 (16 %), 77 (14 %), 65 (5 %).

Synthese von 2,6-Dimethylphenol (63)



$C_8H_{10}O$
122.16 g/mol
63

AAV-1: Ansatzgröße: 252 mg (1.68 mmol) Boronsäure, 589 mg (5.03 mmol) NMO, 15 mL Dioxan + 0.5 mL EtOH (0.11 M), Reaktionszeit: 50 min; Säulenchromatographie: EE/PE, 2:1 v/v; Ausbeute: 168 mg (1.38 mmol), 82 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.75 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 46 – 47 °C

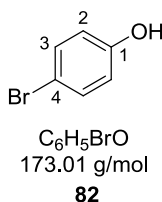
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, H³), 6.76 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁴), 4.60 (s, 1H, OH), 2.26 (s, 6H, H⁵) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 150.5 (C¹), 128.7 (2C, C³), 123.1 (2C, C²), 120.3 (C⁴), 15.9 (2C, C⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396, 2916, 2852, 1593, 1474, 1378, 1331, 1263, 1235, 1189, 1158, 1085, 1027, 987, 959, 911, 822, 754, 726, 668, 555, 484, 444 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.381 min): m/z = 122 (100 %), 121 (36 %), 107 (94 %), 103 (12 %), 91 (24 %), 79 (19 %), 78 (14 %), 77 (28 %), 65 (8 %), 51 (8 %).

Synthese von 4-Bromphenol (**82**)



AAV-1: Ansatzgröße: 201 mg (1.00 mmol) Boronsäure, 350 mg (2.98 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1 v/v, 0.17 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 154 mg (890 μmol), 89 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels ¹H-NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.36 (EE/PE, 1:10 v/v)

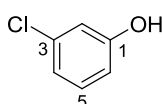
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H³), 6.73 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H²), 5.64 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 154.6 (C¹), 132.6 (2C, C³), 117.3 (2C, C²), 113.1 (C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270, 1586, 1486, 1428, 1211, 1068, 1005, 817, 604, 499 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.069 min): m/z = 175 (5 %), 174 (99 %), 173 (7 %), 172 (100 %), 143 (3 %), 117 (3 %), 93 (20 %), 65 (43 %), 63 (18 %).

Synthese von 3-Chlorphenol (83)



C_6H_5ClO
128.56 g/mol

83

AAV-1: Ansatzgröße: 202 mg (1.28 mmol) Boronsäure, 451 mg (3.85 mmol) NMO, 6 mL Dioxan + 0.5 mL Ethanol (0.19 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: $NH_4Cl_{aq.}/DE$; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 164 mg (1.27 mmol), quantitativ (Lösungsmittelanteil mittels 1H -NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.73 (EE/PE, 1:10 v/v)

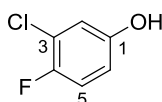
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.92 (m, 2H, H², H⁵), 6.77 (m, 2H, H⁴, H⁶), 5.69 (br, 1H, OH) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.3 (C¹), 135.0 (C³), 130.6 (C⁵), 121.2 (C⁴), 116.0 (C²), 113.8 (C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3330, 2927, 1587, 1472, 1442, 1296, 1247, 1068, 883, 768, 677, 442 cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 5.069 min): m/z = 130 (33 %), 129 (7 %), 128 (100 %), 100 (12 %), 99 (7 %), 73 (6 %), 65 (26 %), 64 (12 %), 63 (13 %).

Synthese von 3-Chlor-4-fluorphenol (84)



C_6H_4ClFO
146.55 g/mol

84

AAV-1: Ansatzgröße: 205 mg (1.17 mmol) Boronsäure, 411 mg (3.76 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.20 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: $NH_4Cl_{aq.}/DE$; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 134 mg (914 μ mol), 78 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels 1H -NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.45 (EE/PE, 1:10 v/v)

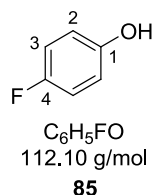
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.00$ (t, $^3J_{\text{H-F, H-H}} = 8.8$ Hz, 1H, H⁵), 6.88 (dd, $^4J_{\text{H-F}} = 5.9$, $^4J_{\text{C-H}} = 3.0$ Hz, 1H, H²), 6.68 (dt, $^3J_{\text{H-H}} = 8.9$, $^4J_{\text{H-F, H-H}} = 3.3$ Hz, 1H, H⁶), 5.28 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.1$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 236.4$ Hz, C⁴), 151.8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C¹), 121.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.2$ Hz, C³), 117.4 (C²), 117.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$ Hz, C⁵), 114.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz, C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3340, 1596, 1495, 1433, 1255, 1191, 1045, 901, 839, 798, 751, 689, 575, 524, 431$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.819 min): $m/z = 148$ (132 %), 146 (100 %), 117 (9 %), 83 (44 %), 63 (8 %), 57 (10 %).

Synthese von 4-Fluorphenol (85)



AAV-1: Ansatzgröße: 203 mg (1.45 mmol) Boronsäure, 507 mg (4.32 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1 v/v, 0.24 M), Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: NH₄Cl_{aq}/DE; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v); Ausbeute: 120 mg (1.01 mmol); 74 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels ¹H-NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.30 (EE/PE, 1:10 v/v)

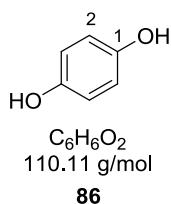
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.92$ (t, $^3J_{\text{H-F, H-H}} = 8.7$ Hz, 2H, H³), 6.77 (m, 2H, H²), 5.68 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.4$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 237.8$ Hz, C⁴), 151.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz, C¹), 116.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz, 2C, C²), 115.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.3$ Hz, 2C, C³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3310, 1505, 1445, 1217, 1191, 1089, 826, 744, 509, 457$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 3.931 min): $m/z = 112$ (100 %), 84 (30 %), 83 (40 %), 64 (19 %), 57 (22 %).

Synthese von 1,4-Dihydroxybenzol (86)



AAV-1: Ansatzgröße: 202 mg (1.47 mmol) Boronsäure, 516 mg (4.40 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1 v/v, 0.25 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE 1:2, v/v + 2 % EtOH; Ausbeute: 127 mg (1.15 mmol), 78 % der Theorie; bräunlicher, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.61 (EE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 168 – 170 °C

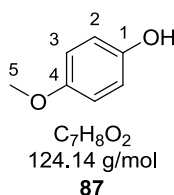
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.59 (s, 2H, OH), 6.55 (s, 4H, H²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 149.7 (2C, C¹), 115.6 (4C, C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3143, 3030, 2928, 1513, 1464, 1360, 1244, 1192, 1094, 1008, 831, 759, 685, 523, 386 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.657 min): m/z = 111 (6 %), 110 (100 %), 108 (5 %), 82 (12 %), 81 (28 %), 63 (5 %), 55 (12 %), 54 (11 %), 53 (15 %).

Synthese von 4-Methoxyphenol (87)



AAV-1: Ansatzgröße: 204 mg (1.34 mmol) Boronsäure, 471 mg (4.02 mmol) NMO, 5 mL DMSO (0.27 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 129 mg (1.04 mmol), 77 % der Theorie; gelber Feststoff.

R_f: 0.46 (EE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 53 – 54 °C

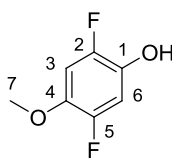
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 8.86$ (s, 1H, OH), 6.74 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H, H^2), 6.67 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H^3), 3.65 (s, 3H, H^5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 152.1$ (C^4), 151.1 (C^1), 115.7 (2C, C^2), 114.6 (2C, C^3), 55.3 (C^5) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3387, 2951, 2834, 1503, 1441, 1370, 1273, 1207, 1178, 1101, 1028, 821, 776, 731, 509$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 4.807 min): $m/z = 124$ (85 %), 109 (100 %), 81 (59 %), 53 (21 %).

Synthese von 2,5-Difluor-4-methoxyphenol (**88**)



$\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2$
160.12 g/mol

88

AAV-1: Ansatzgröße: 205 mg (1.08 mmol) Boronsäure, 379 mg (3.24 mmol) NMO, 3 mL DMSO (0.36 M); Reaktionszeit: 2 h; Ausbeute: 25.4 mg (159 μmol), 15 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

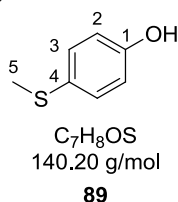
R_f : 0.50 (DE/PE, 1:4 v/v)

T_M : 71.1 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.65$ (s, 1H, OH), 7.09 (dd, $^3J_{\text{H-F}} = 12.4$, $^4J_{\text{H-F}} = 8.4$ Hz, 1H, H^6), 6.81 (dd, $^3J_{\text{H-F}} = 12.4$, $^4J_{\text{H-F}} = 8.4$ Hz, 1H, H^3), 3.75 (s, 3H, H^7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7$ (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 245.2$, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz, C^2), 146.6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 233.6$, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz, C^5), 141.1 (m, C^4), 136.9 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 16.2$, $^3J_{\text{C-F}} = 10.7$ Hz, C^1), 105.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.6$, C^6), 102.5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.6$ Hz, C^3), 57.4 (C^7) ppm.

Synthese von 4-Methylthiophenol (89)



AAV-1: Ansatzgröße: 201 mg (1.20 mmol) Boronsäure, 418 mg (3.57 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1 v/v, 0.20 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: H₂O/DE; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 161 mg (1.15 mmol), 96 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.83 (EE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 82 – 84 °C

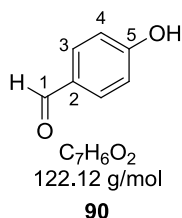
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H³), 6.79 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, H²), 4.56 (br, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, H⁵) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.2 (C¹), 130.5 (2C, C³), 129.0 (C⁴), 116.2 (2C, C²), 18.2 (C⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3366, 2916, 1598, 1584, 1490, 1416, 1359, 1226, 1171, 1103, 1006, 973, 954, 815, 631, 502 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.482 min): m/z = 140 (100 %), 125 (87 %), 97 (16 %), 81 (9 %), 69 (5 %), 63 (4 %) 53 (6 %).

Synthese von 4-Hydroxybenzaldehyd (90)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.33 mmol) Boronsäure, 468 mg (4.00 mmol) NMO, 6 mL Dioxan/Ethanol (5:1 v/v, 0.22 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 121 mg (991 μmol), 75 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.21 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 114 – 117 °C

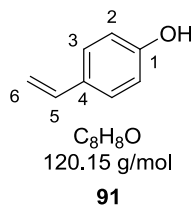
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10.57$ (s, 1H, H¹), 9.79 (s, 1H, OH), 7.76 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H³), 6.93 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H⁴) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 191.9$ (C¹), 163.2 (C⁵), 132.0 (2C, C³), 128.4 (C²), 115.8 (2C, C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3155, 2975, 2877, 1660, 1593, 1535, 1449, 1391, 1283, 1204, 1148, 845, 644, 602, 509, 452$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5,344 min): $m/z = 122$ (90 %), 121 (100 %), 93 (33 %), 65 (30 %), 63 (9 %).

Synthese von 4-Vinylphenol (91)



AAV-1: Ansatzgröße: 196 mg (1.32 mmol) Boronsäure, 475 mg (4.05 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.22 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 119 mg (990 μ mol), 75 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.53 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 75 °C

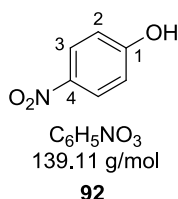
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.30$ (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H³), 6.79 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H²), 6.65 (dd, ³*J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H⁵), 5.60 (d, ³*J* = 17.6 Hz, 1H, H⁶, *trans*-Anordnung zu H⁵), 5.12 (d, ³*J* = 10.9 Hz, 1H, H⁶, *cis*-Anordnung zu H⁵), 4.96 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.4$ (C¹), 136.3 (C⁵), 130.8 (C⁴), 127.7 (2C, C³), 115.5 (2C, C²), 111.8 (C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3286, 3019, 2917, 2849, 1609, 1509, 1444, 1372, 1226, 1171, 1103, 1073, 828, 730, 541$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.838 min): $m/z = 120$ (100 %), 119 (25 %), 91 (47 %), 79 (19 %), 65 (13 %), 51 (4 %).

Synthese von 4-Nitrophenol (92)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.19 mmol) Boronsäure, 485 mg (3.59 mmol) NMO x H₂O, 6 mL Dioxan (0.20 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 149 mg (1.07 mmol), 90 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.35 (EE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 112 – 114 °C

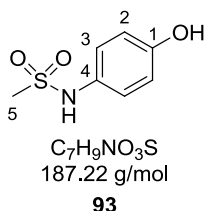
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.07$ (s, 1H, OH), 8.10 (d, ³*J* = 9.2 Hz, 2H, H³), 6.92 (d, ³*J* = 9.2 Hz, 2H, H²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 163.9$ (C¹), 139.7 (C⁴), 126.2 (2C, C³), 115.8 (2C, C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3323, 3118, 3077, 1611, 1587, 1488, 1435, 1322, 1284, 1207, 1165, 1110, 847, 752, 691, 626, 534, 492, 413$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.964 min): *m/z* = 139 (100 %), 109 (59 %), 93 (19 %), 81 (24 %), 65 (61 %), 63 (13 %).

Synthese von *N*-4-Hydroxyphenylmethansulfonamid (93)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (930 μmol) Boronsäure, 377 mg (2.79 mmol) NMO x H₂O, 6 mL Dioxan (0.16 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: NaCl_{aq}/EE; Säulenchromatographie: EE/PE, 2:1 v/v; Ausbeute: 164 mg (8.75 mmol), 94 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.66 (EE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 156 – 158 °C

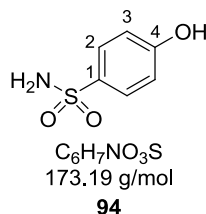
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.40 (s, 1H, OH), 9.15 (s, 1H, NH), 7.03 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H³), 6.72 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H²), 2.84 (s, 3H, H⁵) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.0 (C¹), 129.1 (C⁴), 124.3 (2C, C³), 115.7 (2C, C²), 38.5 (C⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3393, 3253, 1510, 1458, 1307, 1273, 1221, 1130, 1100, 980, 961, 829, 765, 597, 531, 514, 500, 499 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 7.065 min): m/z = 187 (22 %), 108 (100 %), 81 (25 %), 53 (9 %).

Synthese von 4-Hydroxyphenylsulfonamid (**94**)



AAV-1: Ansatzgröße: 168 mg (836 μmol) Boronsäure, 339 mg (2.51 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.14 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: NaCl_{aq}/EE; über SiO₂ filtriert; Ausbeute: 104 mg (600 μmol), 72 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.23 (EE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 157 – 160 °C

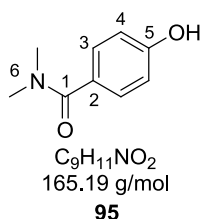
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.25 (s, 1H, OH), 7.64 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, C²), 7.11 (s, 2H, NH₂), 6.87 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H³) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 160.3 (C⁴), 134.5 (C¹), 127.8 (2C, C²), 115.1 (2C, C³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3475, 3321, 3249, 1585, 1433, 1401, 1321, 1286, 1149, 1112, 1090, 1012, 832, 742, 636, 560, 539, 462 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 7.377 min): m/z = 173 (81 %), 157 (100 %), 109 (24 %), 93 (49 %), 65 (45 %).

Synthese von 4-Hydroxy-*N,N*-dimethylbenzamid (95)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.04 mmol) Boronsäure, 366 mg (3.12 mmol) NMO, 3 mL DMSO (0.35 M); Reaktionszeit: 5 h; Extraktion: $NH_4Cl_{aq.}/CHCl_3$; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:1 \rightarrow 3:1 v/v; Ausbeute: 159 mg (963 μ mol), 92 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.24 (EE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 158 – 160 °C

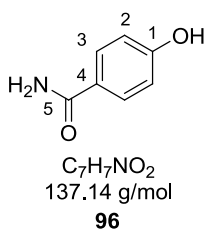
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.78 (s, 1H, OH), 7.26 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H³), 6.77 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H⁴), 2.94 (s, 6H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.2 (C¹), 158.4 (C⁵), 129.1 (2C, C³), 126.6 (C²), 114.6 (2C, C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3123, 2987, 1574, 1487, 1438, 1398, 1280, 1263, 1229, 1171, 1091, 1061, 843, 750, 590, 565, 483, 421 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₉H₁₂NO₂⁺ [M+H]⁺: 166.0863, gefunden: 166.0814.

Synthese von 4-Hydroxybenzamid (96)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.21 mmol) Boronsäure, 426 mg (3.64 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.24 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE + 2 % MeOH; Ausbeute: 98.7 mg (720 μ mol), 60 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.40 (EE + 2 % MeOH)

T_M: 160 – 162 °C

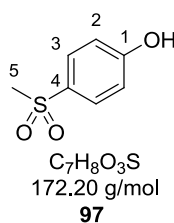
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.91$ (s, 1H, OH), 7.73 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H^3), 7.69 (s, 1H, NH), 7.05 (s, 1H, NH), 6.77 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H^2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 167.6$ (C^5), 160.1 (C^1), 129.4 (2C, C^3), 124.9 (C^4), 114.6 (2C, C^2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3338, 3168, 1651, 1604, 1556, 1516, 1402, 1285, 1242, 1177, 1141, 1117, 849, 784, 687, 635, 596, 585, 536$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.076 min): $m/z = 137$ (64 %), 121 (100 %), 93 (27 %), 65 (23 %).

Synthese von 4-Methylsulfonylphenol (**97**)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.00 mmol) Boronsäure, 351 mg (2.99 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.17 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: NaCl_{aq} /EE; Säulenchromatographie: EE/PE, 2:1 v/v; Ausbeute: 58.1 mg (337 μmol), 34 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.55 (EE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 68 – 70 °C

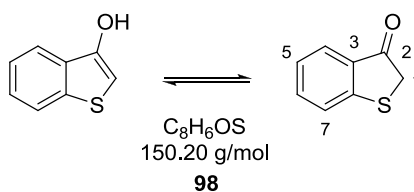
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 10.61$ (br, 1H, OH), 7.72 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H^3), 6.94 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H^2), 3.09 (s, 3H, H^5) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 162.0$ (C^1), 131.0 (C^4), 129.4 (2C, C^2), 115.8 (2C, C^3), 44.2 (C^5) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3367, 3016, 2996, 2917, 1585, 1443, 1377, 1326, 1280, 1276, 1139, 1087, 964, 842, 826, 767, 623, 536, 515, 477$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 6.808 min): $m/z = 172$ (70 %), 157 (100 %), 109 (36 %), 93 (63 %), 65 (47%), 63 (20%).

Synthese von Benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on (98)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.12 mmol) Boronsäure, 394 mg (3.37 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.19 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: $NaCl_{aq.}/EE$; Säulenchromatographie: EE/PE , 1:2 v/v; Ausbeute: 90.5 mg (602 μ mol), 54 % der Theorie; rosafarbener Feststoff.

R_f: 0.64 (EE/PE , 1:5 v/v)

T_M: 83 – 84 °C

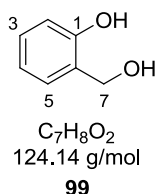
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, H⁴), 7.55 (ddd, 3J = 8.4, 7.3, 4J = 1.3 Hz, 1H, H⁵), 7.43 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, H⁷), 7.22 (ddd, 3J = 8.0, 7.3, 4J = 0.9 Hz, 1H, H⁶), 3.79 (s, 2H, H¹) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.1 (C²), 154.4 (C⁸), 135.8 (C⁶), 131.1 (C³), 126.8 (C⁴), 124.9 (C⁵), 124.7 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2920, 2851, 1681, 1580, 1446, 1281, 1219, 1071, 1004, 754, 736, 681, 577, 419 cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 5.233 min): m/z = 150 (97 %), 122 (29 %), 121 (100 %), 105 (7 %), 78 (19 %), 76 (14 %), 69 (8 %), 50 (10 %).

Synthese von 2-Hydroxymethylphenol (99)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (1.49 mmol) Boronsäure, 524 mg (4.48 mmol) NMO, 6 mL Dioxan (0.25 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: $NH_4Cl_{aq.}/DE$; Säulenchromatographie: EE/PE , 1:5 \rightarrow 1:3 \rightarrow 1:1 v/v; Ausbeute: 106 mg (853 μ mol), 57 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.43 (EE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 83 – 84 °C

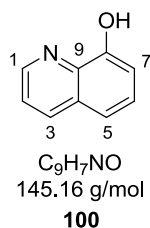
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (td, ³J = 8.0, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H³), 7.04 (dd, ³J = 7.4, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H⁵), 6.87 (m, 2H, H^{4,2}), 4.86 (s, 2H, H⁷), 2.15 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (C¹), 129.5 (C⁵), 127.8 (C³), 124.8 (C⁶), 120.1 (C⁴), 116.5 (C²), 64.6 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3409, 3146, 2955, 2928, 1613, 1595, 1456, 1384, 1255, 1188, 1112, 993, 938, 750, 734, 711 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.233 min): m/z = 124 (48 %), 106 (66 %), 78 (100 %), 76 (31 %), 51 (18 %), 39 (20 %).

Synthese von 8-Hydroxychinolin (100)



AAV-1: Ansatzgröße: 100 mg (578 μmol) Boronsäure, 203 mg (1.73 mmol) NMO, 500 μL DMSO (1.15 M); Reaktionszeit: 3 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 3:1 v/v; Ausbeute: 64.1 mg (442 μmol), 77 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.63 (EE/PE, 3:1 v/v)

T_M: 69.5 °C

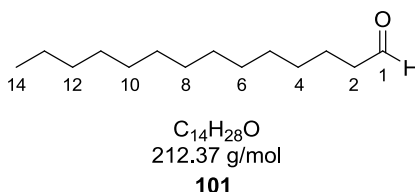
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.79 (dd, ³J = 4.2, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H¹), 8.17 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H³), 7.46 (m, 2H, H^{2,6}), 7.34 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H⁵), 7.20 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H⁷) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.3 (C⁸), 147.9 (C¹), 138.3 (C⁹), 136.4 (C³), 128.7 (C⁴), 128.0 (C⁶), 121.9 (C²), 118.0 (C⁵), 110.3 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3043, 2921, 2851, 1578, 1498, 1471, 1433, 1408, 1378, 1273, 1221, 1204, 1165, 1138, 1093, 1058, 974, 896, 817, 780, 740, 709, 636, 464 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.869 min): m/z = 146 (11 %), 145 (100 %), 118 (6 %), 117 (68 %), 116 (11 %), 90 (24 %), 89 (26 %), 63 (14 %), 58 (8 %).

Synthese von Tetradecanal (101)



AAV-1: Ansatzgröße: 240 mg (1.00 mmol) Boronsäure, 352 mg (3.00 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: H₂O/DE; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 201 mg (946 μ mol), 95 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.95 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 42 – 44 °C

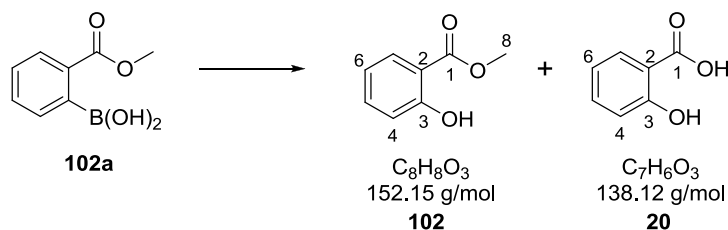
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (s, 1H, H¹), 2.42 (td, ³J = 7.4, 1.9 Hz, 2H, H²), 1.62 (m, 2H, H³), 1.25 (m, 20H, H⁴⁻¹³), 0.87 (t, ³J = 6.7 Hz, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 203.2 (C¹), 44.1 (C²), 32.3 (C¹²), 29.8 – 29.5 (8 C, C⁴⁻¹¹), 22.8 (C¹³), 22.2 (C³), 14.3 (C¹⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2912, 2848, 1697, 1471, 1284, 1237, 892, 717 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 6.089 min): m/z = 194 (4 %), 168 (13 %), 138 (13 %), 124 (15 %), 110 (22 %), 96 (65 %), 82 (100 %), 68 (55 %), 57 (87 %).

Synthese von Methylsalicylat 102 und Salicylsäure 20



AAV-1: Ansatzgröße: 227 mg (1.26 mmol) Boronsäure, 473 mg (4.04 mmol) NMO, 1.2 mL DMSO (1 M); Reaktionszeit: 4 h; Extraktion: HCl_{aq.} (1 N)/THF; Säulenchromatographie:

EE/PE, 10:1 v/v; Ausbeute: 24.9 mg (164 μmol) **102**, 13 % der Theorie; gelbes Öl; 71.3 mg (516 μmol) **20**, 41 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.36 (EE/PE, 10:1 v/v) (**20**)

T_M: 157 – 159 °C (**20**)

Verbindung 102:

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.76$ (dd, $^3J = 8.9$, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H⁷), 7.50 (ddd, $^3J = 8.6$, 7.3, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H⁵), 6.97 (dd, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H⁴), 6.92 (ddd, $^3J = 8.9$, 7.3, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H⁶), 3.88 (s, 3H, H⁸) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3185, 2955, 1673, 1614, 1585, 1485, 1465, 1439, 1327, 1302, 1250, 1210, 1156, 1133, 1088, 1032, 962, 865, 848, 800, 753, 721, 698, 665, 562, 529, 510, 438$ cm⁻¹.

Verbindung 20:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.38$ (s, 1H, RCOOH), 7.94 (dd, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H⁷), 7.51 (ddd, $^3J = 8.2$, 7.2, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H⁵), 7.02 (dd, $^3J = 8.2$, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H⁴), 6.94 (ddd, $^3J = 8.0$, 7.2, $^4J = 0.9$ Hz, 1H, H⁶) ppm.

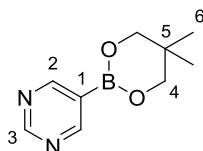
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.0$ (C¹), 162.6 (C³), 137.3 (C⁵), 131.3 (C⁷), 120.0 (C⁶), 118.2 (C⁴), 111.6 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3234, 2995, 2845, 2591, 1655, 1609, 1481, 1441, 1291, 1244, 1207, 1153, 888, 756, 690, 657, 530, 462$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.729 min): $m/z = 138$ (57 %), 120 (100 %), 92 (68 %), 64 (20 %), 39 (20 %).

5.2.3 Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung von Arylboronsäureestern (Kap.3.1.5.2)

Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyrimidin (104)



$C_9H_{13}BN_2O_2$
192.02 g/mol

104

AAV-2: Reaktionszeit: 1 h; Ausbeute: 172 mg (896 μ mol), 90 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.25 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 89.8 °C

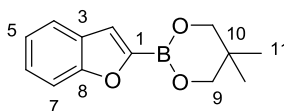
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.24 (m, 1H, H¹), 9.01 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 2H, H²), 3.79 (s, 4H, H⁴), 1.04 (s, 6H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (2C, C²), 160.3 (C³), 72.5 (2C, C⁴), 32.2 (C⁵), 21.9 (2C, C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2931, 1577, 1556, 1479, 1428, 1378, 1318, 1306, 1269, 1216, 1156, 1093, 1050, 1026, 812, 732, 685, 663, 638, 499 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₉H₁₄BN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 193.1143, gefunden: 193.1144.

Synthese von 2-(Benzofuran-2-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (105)



$C_{13}H_{15}BO_3$
230.07 g/mol

105

AAV-2: Reaktionszeit: 50 min; Ausbeute: 217 mg (943 μ mol), 94 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.50 (DE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 118 °C

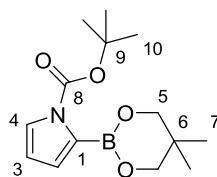
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (ddd, ³J = 7.7, ⁴J = 1.3, 0.7 Hz, 1H, H⁴), 7.56 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, H⁷), 7.22 (m, 2H, H^{2,6}), 7.31 (m, 1H, H⁵), 4.03 (s, 4H, H⁹), 1.04 (s, 6H, H¹¹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (C⁸), 127.7 (C³), 125.5 (C²), 122.6 (C⁶), 121.7 (C⁵), 117.8 (C⁴), 111.9 (C⁷), 72.5 (2C, C⁹), 32.2 (C¹⁰), 21.9 (2C, C¹¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2870, 1565, 1480, 1427, 1322, 1295, 1257, 1227, 1162, 1143, 1102, 970, 880, 827, 754, 739, 687, 471, 429 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.383 min): m/z = 230 (100 %), 187 (6 %), 144 (77 %), 116 (11 %), 101 (6 %), 89 (5 %), 56 (5 %).

Synthese von *t*-Butyl-2-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (106)



C₁₄H₂₂BNO₄
279.14 g/mol

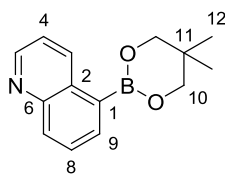
106

AAV-2: Reaktionszeit: 50 min; Ausbeute: 160 mg (573 μmol), 57 % der Theorie; gelbes Öl (verunreinigt).

R_f: 0.48 (DE/PE, 1:3 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (dd, ³J = 3.0, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H⁴), 6.50 (dd, ³J = 3.2, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H²), 6.18 (t, ³J = 3.1 Hz, 1H, H³), 3.74 (s, 4H, H⁵), 1.58 (s, 9H, H¹⁰), 1.05 (s, 6H, H⁷) ppm.

Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)chinolin (107)



$C_{14}H_{16}BNO_2$
241.09 g/mol

107

AAV-2: Reaktionszeit: 1 h; Ausbeute: 241 mg (999 μ mol), 99 % der Theorie; gelbes Öl.

R_f: 0.19 (DE/PE, 1:2 v/v)

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.15 (d, 3J = 8.7 Hz, 1H, H⁵), 8.88 (dd, 3J = 4.2, 4J = 1.7 Hz, 1H, H³), 8.17 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 8.11 (dd, 3J = 6.9, 4J = 1.3 Hz, 1H, H⁹), 7.70 (dd, 3J = 8.4, 6.9 Hz, 1H, H⁸), 7.40 (dd, 3J = 8.7, 4.2 Hz, 1H, H⁴), 3.87 (s, 4H, H¹⁰), 1.07 (s, 6H, H¹²) ppm.

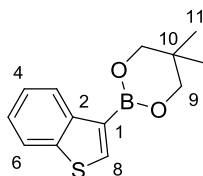
¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.6 (C³), 148.0 (C⁶), 137.1 (C⁵), 135.1 (C⁹), 132.1 (C⁷), 131.9 (C²), 128.8 (C⁸), 121.9 (C⁴), 77.6 (2C, C¹⁰), 31.9 (C¹¹), 22.0 (2C, C¹²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2933, 2885, 1497, 1476, 1419, 1292, 1248, 1219, 1192, 1134, 1075, 1009, 806, 701, 689, 505, 495 cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.933 min): m/z = 241 (100 %), 240 (24 %), 156 (39 %), 155 (55 %), 154 (16 %), 128 (12 %), 56 (18 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{14}H_{17}BNO_2^+$ [M+H]⁺: 242.1347, gefunden: 242.1356.

Synthese von 2-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (108)



$C_{13}H_{15}BO_2S$
246.13 g/mol

108

AAV-2: Reaktionszeit: 1 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 157 mg (648 μ mol), 79 % der Theorie (Edukt verunreinigt, tatsächlich nur 0.81 mmol eingesetzt); hellgelber Feststoff.

R_f: 0.66 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 97.3 °C

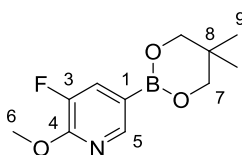
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 8.03 (s, 1H, H⁸), 7.89 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, H³), 7.39 (ddd, ³J = 8.0, 6.8, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H⁵), 7.33 (m, 1H, H⁴), 3.83 (s, 4H, H⁹), 1.07 (s, 6H, H¹¹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 142.9 (C⁷), 141.1 (C²), 137.8 (C⁸), 125.6 (C³), 124.2 (C⁵), 123.9 (C⁴), 122.3 (C⁶), 72.4 (2C, C⁹), 32.1 (C¹⁰), 22.1 (2C, C¹¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081, 3039, 2957, 2933, 2896, 2872, 1496, 1476, 1413, 1341, 1268, 1243, 1144, 1016, 821, 762, 739, 682, 667, 564, 482 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.790 min): m/z = 247 (17 %), 246 (100 %), 245 (23 %), 161 (18 %), 160 (86 %), 159 (21 %).

Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-3-fluor-2-methoxypyridin (109)



C₁₁H₁₅BFNO₃
239.05 g/mol

109

AAV-2: Reaktionszeit: 1 h; Ausbeute: 232 mg (971 μmol), 97 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.60 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 75.8 °C

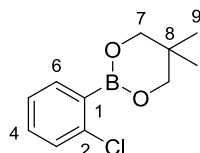
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (s, 1H, H⁵), 7.62 (dd, ³J_{H-F} = 11.0, ⁴J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, H²), 4.04 (s, 3H, H⁶), 3.75 (s, 4H, H⁷), 1.01 (s, 6H, H⁹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.1 (d, ²J_{C-F} = 11.3 Hz, C⁴), 147.5 (d, ¹J_{C-F} = 257.2 Hz, C³), 147.4 (d, ⁵J_{C-F} = 6.1 Hz, C⁵), 127.5 (d, ²J_{C-F} = 13.5 Hz, C²), 72.4 (2C, C⁷), 54.1 (C⁶), 32.1 (C⁸), 22.0 (2C, C⁹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2961, 1607, 1493, 1480, 1435, 1421, 1385, 1327, 1300, 1246, 1166, 1114, 1012, 999, 910, 769, 754, 701, 678, 640, 541, 496 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.383 min): $m/z = 239$ (55 %), 238 (100 %), 210 (22 %), 209 (23 %), 152 (9 %), 123 (8 %), 56 (15 %).

Synthese von 2-(2-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (110)



$C_{11}H_{14}BClO_2$
224.49 g/mol

110

AAV-2: Ansatzgröße: 313 mg (2.00 mmol) Boronsäure, 219 mg (2.10 mmol) Neopentylglycol, 10 mL DCM; Reaktionszeit: 1 h; Ausbeute: 423 mg (1.88 mmol), 94 % der Theorie; farbloses Öl.

R_f: 0.92 (EE/PE, 1:3 v/v)

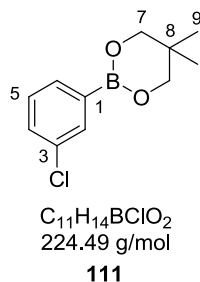
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.66$ (dd, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H⁶), 7.35 (m, 1H, H³), 7.29 (td, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, H⁴), 7.23 (td, $^3J = 7.3$, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H⁵), 3.80 (s, 4H, H⁷), 1.05 (s, 6H, H⁹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 138.6$ (C²), 135.5 (C⁶), 131.1 (C⁴), 129.5 (C³), 125.8 (C⁵), 72.5 (2C, C⁷), 31.7 (C⁸), 21.9 (2C, C⁹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3065, 2963, 2937, 2890, 1591, 1477, 1429, 1377, 1334, 1302, 1270, 1255, 1221, 1132, 1059, 1029, 755, 735, 693, 644, 491$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.670 min): $m/z = 226$ (22 %), 225 (14 %), 224 (66 %), 223 (17 %), 181 (22 %), 180 (11 %), 159 (11 %), 139 (23 %), 103 (14 %), 76 (12 %), 56 (100 %).

Synthese von 2-(3-Chlorphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (111)



AAV-2: Ansatzgröße: 313 mg (2.00 mmol) Boronsäure, 219 mg (2.10 mmol) Neopentylglycol, 10 mL DCM; Reaktionszeit: 1 h; Ausbeute: 414 mg (1.84 mmol), 92 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.97 (EE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 84.3 °C

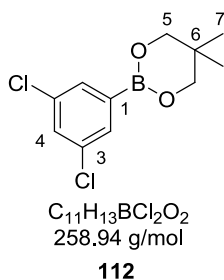
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, H²), 7.69 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 7.39 (ddd, ³J = 8.0, ⁴J = 2.3, 1.4 Hz, 1H, H⁴), 7.28 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H⁵), 3.77 (s, 4H, H⁷), 1.02 (s, 6H, H⁹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.1 (C³), 133.9 (C²), 131.9 (C⁶), 130.8 (C⁴), 129.2 (C⁵), 72.5 (2C, C⁷), 32.1 (C⁸), 22.0 (2C, C⁹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3065, 2960, 2940, 2906, 1477, 1426, 1333, 1307, 1290, 1264, 1248, 1134, 974, 794, 766, 693, 651, 486 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.695 min): m/z = 226 (32 %), 225 (18 %), 224 (95 %), 181 (28 %), 180 (12 %), 153 (9 %), 139 (17 %), 138 (11 %), 125 (9 %), 76 (12 %), 56 (100 %).

Synthese von 2-(3,5-Dichlorphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan (112)



AAV-2: Ansatzgröße: 382 mg (2.00 mmol) Boronsäure, 219 mg (2.10 mmol) Neopentylglycol, 10 mL DCM; Reaktionszeit: 1 h; Säulenchromatographie: PE; Ausbeute: 498 mg (1.92 mmol), 96 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.95 (DE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 64.1 °C

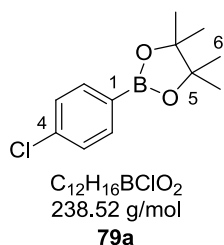
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, 4J = 2.0 Hz, 2H, H²), 7.39 (t, 4J = 2.0 Hz, 1H, H⁴), 3.76 (s, 4H, H⁵), 1.02 (s, 6H, H⁷) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 134.7 (2C, C³), 132.1 (2C, C²), 130.6 (C⁴), 72.6 (2C, C⁵), 32.1 (C⁶), 21.9 (2C, C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2963, 2888, 1553, 1479, 1426, 1374, 1325, 1287, 1252, 1232, 1143, 1112, 1095, 1044, 983, 857, 788, 691, 683, 475, 458 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.170 min): m/z = 260 (40 %), 259 (18 %), 258 (60 %), 217 (12 %), 216 (7 %), 215 (19 %), 214 (9 %), 173 (7 %), 110 (6 %), 75 (6 %), 56 (100 %).

Synthese von 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-chlorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (79a)



AAV-2: Ansatzgröße: 628 mg (4.02 mmol) Boronsäure, 485 mg (4.10 mmol) Pinacol, 20 mL DCM; Reaktionszeit: 2.5 h; Aufarbeitung: H₂O/DCM-Extraktion, Organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt, Feststoff aus *n*-Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 813 mg (3.41 mmol), 85 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.77 (PE/EE, 10:1 v/v)

T_M: 54.3 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H²), 7.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H³), 1.34 (s, 12H, H⁶) ppm.

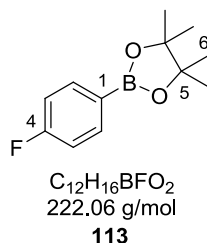
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 139.5 (C¹), 137.7 (C⁴), 136.3 (2C, C²), 128.1 (2C, C³), 84.1 (2C, C⁵), 25.0 (4C, C⁶) ppm.

¹¹B-NMR (128 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 30.70 (s, 1B) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3054, 3008, 2976, 2928, 1595, 1394, 1369, 1357, 1332, 1298, 1260, 1208, 1139, 1091, 1013, 960, 853, 823, 725, 664, 647, 629, 482, 444 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.370 min): *m/z* = 240 (9 %), 239 (8 %), 238 (30 %), 237 (11 %), 225 (27 %), 224 (17 %), 223 (83 %), 222 (21 %), 154 (20 %), 153 (9 %), 152 (61 %), 141 (32 %), 140 (21 %), 139 (100 %), 138 (45 %), 117 (8 %), 103 (11 %), 85 (20 %), 77 (15 %), 76 (12 %), 59 (14 %), 58 (12 %), 57 (9 %).

Synthese von 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-fluorphenyl)-1,3,2-dioxaborolan (113)



AAV-2: Ansatzgröße: 560 mg (4.00 mmol) Boronsäure, 496 mg (4.20 mmol) Pinacol, 20 mL DCM; Reaktionszeit: 1.5 h; Aufarbeitung: Reaktionsgemisch über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt; Säulenchromatographie: PE/EE, 10:1 v/v; Ausbeute: 759 mg (3.42 mmol), 85 % der Theorie; farbloses Öl.

R_f: 0.80 (PE/EE, 10:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 7.74 (m, 2H, H²), 7.12 (m, 2H, H³), 1.31 (s, 12H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 165.9 (¹J_{C-F} = 248.2 Hz, C⁴), 137.8 (⁴J_{C-F} = 8.3 Hz, C¹), 118.2 (2C, C²), 115.8 (³J_{C-F} = 20.4 Hz, 2C, C²), 84.9 (2C, C⁵), 25.2 (4C, C⁶) ppm.

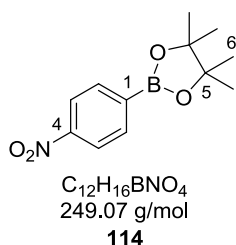
¹¹B-NMR (128 MHz, MeCN-*d*₃): $\delta = 30.75$ (s, 1B) ppm.

¹⁹F-NMR (188 MHz, MeCN-*d*₃): $\delta = -110.09$ (m, 1F) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2979, 1602, 1590, 1398, 1356, 1317, 1270, 1220, 1141, 1113, 1086, 1017, 962, 859, 836, 730, 668, 650, 632, 575, 508, 449$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.725 min): $m/z = 222$ (17 %), 221 (8 %), 208 (9 %), 207 (79 %), 206 (20 %), 136 (41 %), 123 (100 %), 122 (35 %), 85 (15 %), 77 (8 %), 59 (12 %), 58 (12 %), 57 (8 %).

Synthese von 4,4,5,5-Tetramethyl-2-(4-nitrophenyl)-1,3,2-dioxaborolan (114)



AAV-2: Ansatzgröße: 668 mg (4.00 mmol) Boronsäure, 496 mg (4.20 mmol) Pinacol, 20 mL DCM; Reaktionszeit: 1.4 h; Aufarbeitung: Reaktionsgemisch eingengt, SiO₂-Filtration; Ausbeute: 731 mg (2.93 mmol), 73 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.73 (PE/EE, 10:1 v/v)

T_M: 112.2 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8.19$ (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H³), 7.90 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H²), 1.31 (s, 12 H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 149.4$ (C⁴), 135.6 (3C, C¹, C²), 122.5 (2C, C³), 84.5 (2C, C⁵), 24.6 (4C, C⁶) ppm.

¹¹B-NMR (128 MHz, MeCN-*d*₃): $\delta = 31.34$ (s, 1B) ppm.

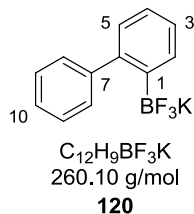
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2973, 2929, 2854, 1597, 1514, 1397, 1363, 1350, 1334, 1305, 1267, 1143, 1094, 1012, 961, 851, 809, 696, 639$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.058 min): $m/z = 249$ (6 %), 235 (14 %), 234 (100 %), 233 (24 %), 206 (9 %), 164 (9 %), 163 (74 %), 150 (36 %), 149 (9 %), 104 (17 %), 103 (12 %), 85 (15 %), 77 (9 %), 59 (17 %), 58 (21 %), 57 (11 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₇BNO₄⁺ [M+H]⁺: 250.1245, gefunden: 250.1260.

5.2.4 Vorschriften und analytische Daten zur Darstellung von Kalium-Aryltrifluorboraten (Kap. 3.1.5.2)

Synthese von Kalium-1,1'-biphenyl-2-trifluorborat (120)



AAV-3: Reaktionszeit: 20 min; Ausbeute: 216 mg (830 μ mol), 83 % der Theorie; farbloser Feststoff.

T_M: 296.3 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.57 (m, 1H, H²), 7.47 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 2H, H⁸), 7.26 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H⁹), 7.19 (m, 1H, H¹⁰), 7.11 (m, 2H, H^{3,4}), 7.00 (m, 1H, H⁵) ppm.

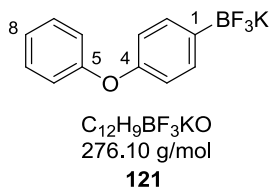
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.9 (C⁷), 145.3 (C⁶), 132.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.3 Hz, C²), 129.2 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1.9 Hz, 2C, C⁸), 128.7 (C⁵), 126.7 (2C, C⁹), 125.2 – 125.9 (3C, C^{3,4,10}) ppm.

¹¹B-NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.17 (s, 1B) ppm.

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -132.59 (s, 3F) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059, 1591, 1473, 1428, 1262, 1190, 1109, 1060, 943, 786, 751, 704, 608, 562, 533, 486 cm⁻¹.

Synthese von Kalium-(4-Phenoxyphenyl)trifluorborat (121)



AAV-3: Reaktionszeit: 20 min; Ausbeute: 242 mg (877 μ mol), 88 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

T_M: 264.4 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.33$ (m, 4H, H^{2,7}), 7.05 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, H⁸), 6.91 (dd, ³*J* = 8.7, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H, H⁶), 6.77 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2H, H³) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 157.9$ (C⁴), 153.8 (C⁵), 132.7 (m, 2C, C²), 129.7 (2C, C⁷), 122.3 (C⁸), 117.5 (2C, C⁶), 117.4 (2C, C³) ppm.

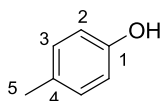
¹¹B-NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.13$ (s, 1B) ppm.

¹⁹F-NMR (188 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = -138.71$ (s, 3F) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 1586, 1486, 1194, 1162, 969, 915, 869, 842, 785, 755, 731, 692, 577, 537, 488$ cm⁻¹.

5.2.5 Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylboronsäureestern und Kalium-Aryltrifluorboraten (Kap. 3.1.5.3)

Synthese von *p*-Kresol (78b/80b)



C₇H₈O
108.14 g/mol
78b/80b

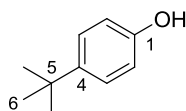
AAV-1: Ansatzgröße: 500 mg (2.29 mmol) Boronsäurepinacolester, 808 mg (6.89 mmol) NMO, 4 mL Dioxan (0.58 M); Reaktionszeit: 25 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 210 mg (1.94 mmol), 84 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.37 (EE/PE, 1:10 v/v)

T_M: 96 – 98 °C

¹H-, ¹³C-NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **78b/80b** nach **AAV-1** (aus der Arylboronsäure) überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 4-*tert*-Butylphenol (67)



C₁₀H₁₄O
150.22 g/mol

67

AAV-1: Ansatzgröße: 500 mg (1.92 mmol) Boronsäurepinacolester, 679 mg (5.76 mmol) NMO, 10 mL Dioxan (0.19 M); Reaktionsdauer: 4 h; Extraktion: NH₄Cl_{aq}/CHCl₃; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 251 mg (1.67 mmol), 87 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.37 (EE/PE, 1:10 v/v)

T_M: 94 – 96 °C

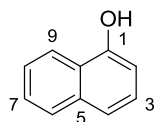
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H³), 6.77 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H, H²), 4.63 (br, 1H, OH), 1.30 (s, 9H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.1 (C¹), 143.5 (C⁴), 126.4 (2C, C³), 114.7 (2C, C²), 34.1 (C⁵), 31.5 (3C, C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3227, 2958, 1598, 1511, 1444, 1360, 1235, 1182, 1111, 825, 661, 544, 506 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.088 min): *m/z* = 150 (20 %), 135 (100 %), 107 (39 %), 95 (10 %), 91 (9 %), 77 (8 %), 65 (5 %).

Synthese von 1-Naphthol (122)



C₁₀H₈O
144.17 g/mol

122

AAV-1: Ansatzgröße: 500 mg (1.96 mmol) Boronsäurepinacolester, 675 mg (5.76 mmol) NMO, 3.5 mL Dioxan (0.56 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: HCl_{aq} (1N)/DE; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 272 mg (1.89 mmol), 96 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.76 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 93 – 96 °C

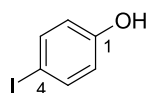
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.06 (s, 1H, OH), 8.12 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H⁹), 7.80 (d, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, H⁶), 7.44 (m, 2H, H^{7,8}), 7.30 (m, 2H, H^{3,4}), 6.86 (dd, ³*J* = 7.1, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, H²) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.1 (C¹), 134.3 (C⁵), 127.3 (C⁶), 126.3 (C⁷), 126.0 (C⁸), 124.5 (2C, C^{3,10}), 121.9 (C⁹), 118.2 (C⁴), 108.0 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3240, 3060, 1596, 1578, 1384, 1360, 1304, 1267, 1238, 1081, 1042, 1014, 788, 763, 708, 565, 416 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₀H₉O₉⁺ [M+H]⁺: 145.0648, gefunden: 145.0649.

Synthese von 4-Iodphenol (123)



C₆H₅IO
220.01 g/mol
123

AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (606 μ mol) Boronsäurepinacolester, 213 mg (1.81 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.12 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 120 mg (545 μ mol), 90 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.26 (EE/PE, 1:10 v/v)

T_M: 61 – 63 °C

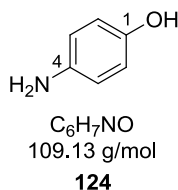
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H³), 6.63 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H²), 4.80 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.5 (C¹), 138.6 (2C, C³), 117.9 (2C, C²), 82.8 (C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3242, 2925, 1579, 1482, 1433, 1366, 1284, 1216, 1165, 1052, 1001, 817, 583, 498, 416 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.488 min): *m/z* = 220 (100 %), 191 (2 %), 127 (5 %), 110 (3 %), 93 (18 %), 65 (17 %), 63 (6 %).

Synthese von 4-Aminophenol (124)



AAV-1: Ansatzgröße: 200 mg (913 μ mol) Boronsäurepinacolester, 320 mg (2.73 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.18 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 3:1 v/v; Ausbeute: 76.6 mg (702 μ mol), 77 % der Theorie; brauner Feststoff.

R_f: 0.33 (EE/PE, 4:2 v/v)

T_M: 174 – 176 °C

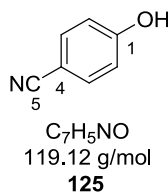
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.34 (s, 1H, OH), 6.49 (m, 2H, H³), 6.43 (m, 2H, H²), 4.35 (s, 2H, NH₂) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 148.2 (C¹), 140.6 (C⁴), 115.5 (2C, C³), 115.2 (2C, C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3338, 3279, 2919, 2808, 2680, 2585, 1613, 1508, 1471, 1382, 1236, 1212, 1167, 1147, 1091, 1009, 963, 944, 918, 823, 748, 704, 521, 511, 470 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.550 min): m/z = 110 (8 %), 109 (100 %), 108 (15 %), 81 (14 %), 80 (48 %), 54 (8 %), 53 (12 %), 52 (9 %).

Synthese von 4-Hydroxybenzonnitril (125)



AAV-1: Ansatzgröße: 201 mg (877 μ mol) Boronsäurepinacolester, 320 mg (2.73 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.18 M); Reaktionszeit: 2 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 96.3 mg (808 μ mol), 92 % der Theorie; brauner Feststoff.

R_f: 0.48 (EE/PE, 2:4 v/v)

T_M: 111 – 113 °C

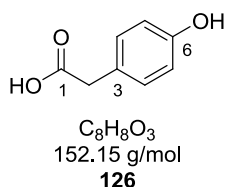
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.56$ (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H, H³), 6.92 (dd, $^3J = 8.7$, $^4J = 2.8$ Hz, 2H, H²), 5.99 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.0$ (C¹), 134.4 (2C, C³), 119.3 (C⁵), 116.5 (2C, C²), 103.5 (C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3264, 2230, 1601, 1584, 1506, 1438, 1363, 1281, 1248, 1219, 1164, 1104, 834, 698, 665, 544$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.482 min): $m/z = 120$ (7 %), 119 (100 %), 91 (23 %), 90 (5 %), 64 (18 %), 63 (12 %).

Synthese von 2-(4-Hydroxyphenyl)essigsäure (126)



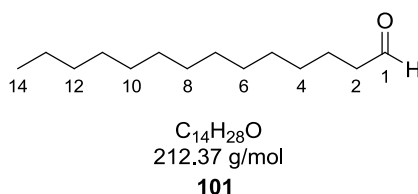
AAV-1: Ansatzgröße: 78.5 mg (299 μ mol) Boronsäurepinacolester, 105 mg (896 μ mol) NMO, 1.5 mL EtOAc (0.2 M); Reaktionszeit: 2 h; nach Einengen aus CHCl₃ kristallisiert; Ausbeute: 43.7 mg (287 μ mol), 96 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.51 (EE/PE, 3:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): $\delta = 7.09$ (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H⁴), 6.73 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2H, H⁵), 3.48 (s, 2H, H²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄): $\delta = 171$ (C¹), 157.4 (C⁶), 131.2 (2C, C⁴), 126.8 (C³), 116.2 (2C, C⁵), 41.0 (C²) ppm.

Synthese von Tetradecanal (101)



AAV-1: Ansatzgröße: 322 mg (1.00 mmol) Boronsäurepinacolester, 352 mg (3.00 mmol) NMO, 5 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionszeit: 2 h; Extraktion: H₂O/DE;

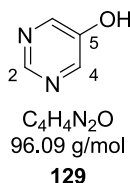
Säulenchromatographie: DE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 178 mg (836 μmol), 84 % der Theorie (92 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); farbloser Feststoff.

R_f : 0.89 (PE/PE, 1:1 v/v)

T_M : 42 °C

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **101** nach AAV-1 (aus der Arylboronsäure) überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von Pyrimidin-5-ol (**129**)



AAV-4: Ansatzgröße: 61.7 mg (321 μmol) Boronsäureester, 176 mg (1.50 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan; Reaktionszeit: 5 h; Säulenchromatographie: PE/EE, 1:4 v/v; Ausbeute: 26.0 mg (271 μmol), 84 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f : 0.32 (DE/PE, 5:1 v/v)

T_M : 210.8 °C

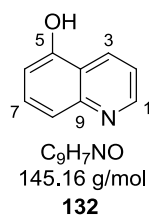
^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 10.49$ (br, 1H, OH), 8.66 (s, 1H, H^2), 8.33 (s, 2H, H^4) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 151.9$ (C^5), 149.8 (C^2), 144.1 (2C, C^4) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2852, 2320, 1683, 1557, 1419, 1286, 1176, 884, 855, 714, 633, 569, 507 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.162 min): $m/z = 96$ (100 %), 69 (6 %), 68 (3 %), 51 (3 %).

Synthese von 5-Hydroxychinolin (132)



AAV-4: Ansatzgröße: 87.0 mg (361 μ mol) Boronsäureester, 126 mg (1.07 mmol) NMO, 1.8 mL Dioxan; Reaktionszeit: 1.5 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 5:1 v/v; Ausbeute: 44.4 mg (306 μ mol), 85 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.35 (DE/PE, 3:1 v/v)

T_M: 221.8 °C

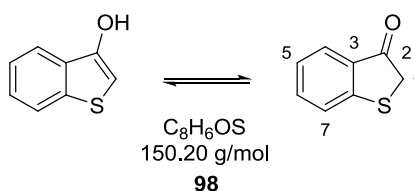
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 4:1 v/v): δ = 8.74 (m, 1H, H¹), 8.60 (t, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, H³), 7.49 (m, 2H, H^{2,7}), 7.35 (m, 1H, H⁶), 6.85 (t, ³*J* = 6.2 Hz, 1H, H⁸), 3.56 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 4:1 v/v): δ = 153.3 (C⁵), 149.6 (C¹), 148.1 (C⁹), 132.6 (C⁷), 130.5 (C³), 120.5 (C⁴), 119.7 (C²), 118.8 (C⁸), 108.8 (C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2835, 2455, 1589, 1577, 1411, 1378, 1349, 1309, 1279, 1202, 1153, 1087, 1019, 790, 728, 587, 570, 480 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.682 min): *m/z* = 145 (100 %), 117 (26 %), 90 (17 %), 89 (20 %), 63 (11 %).

Synthese von Benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on (98)

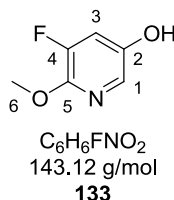


AAV-4: Ansatzgröße: 92.0 mg (374 μ mol) Boronsäure, 131 mg (1.12 mmol) NMO, 1.9 mL Dioxan (0.19 M); Reaktionszeit: 7 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 34.6 mg (230 μ mol), 62 % der Theorie; rosafarbener Feststoff.

R_f: 0.42 (DE/PE, 1:5 v/v)

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **98** nach **AAV-1** (aus der Arylboronsäure) überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 5-Fluor-6-methoxypyridin-3-ol (**133**)



AAV-4: Ansatzgröße: 120 mg (502 μmol) Boronsäureester, 176 mg (1.50 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan; Reaktionszeit: 4 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 64.6 mg (451 μmol), 90 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f : 0.38 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M : 228 $^\circ\text{C}$

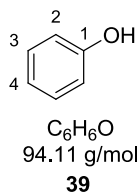
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (d, $^4J = 2.6$ Hz, 1H, H^1), 7.04 (dd, $^3J_{\text{H-F}} = 10.7$, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H, H^3), 5.94 (br, 1H, OH), 3.97 (s, 3H, H^6) ppm;

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.7$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 84.7$ Hz, C^4), 147.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C^5), 145.8 (C^2), 126.5 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 5.5$ Hz, C^1), 114.2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 17.4$ Hz, C^3), 54.3 (C^6) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3055, 2987, 2928, 2849, 1500, 1474, 1414, 1302, 1293, 1242, 1194, 1180, 1141, 1023, 994, 913, 875, 778, 737, 718, 620, 525, 490$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 4.381 min): $m/z = 143$ (100 %), 142 (94 %), 114 (68 %), 113 (48 %), 100 (55 %), 86 (17 %), 73 (28 %), 57 (15 %).

Synthese von Phenol (**39**)



AAV-5: Ansatzgröße: 184 mg (1.00 mmol) Kalium-Aryltrifluorborat, 352 mg (3.00 mmol) NMO, 5 mL Dioxan; Reaktionszeit: 22 h; Ausbeute: 90.1 mg (978 μmol), 97 % der Theorie

(Lösungsmittelanteil mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie subtrahiert); hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.61 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M : 40.5 °C

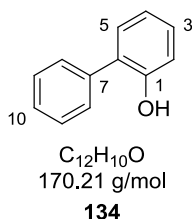
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (dd, $^3J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, H^3), 6.95 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H^4), 6.85 (dd, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H, H^2), 3.98 (br, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.6$ (C^1), 129.8 (2C, C^3), 120.9 (C^4), 115.4 (2C, C^2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3224, 3046, 3022, 1593, 1498, 1471, 1368, 1221, 1167, 1151, 1070, 1023, 887, 809, 746, 687, 809, 746, 687, 617, 533, 501, 453$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 3.768 min): $m/z = 95$ (7 %), 94 (100 %), 66 (33 %), 65 (23 %), 63 (6 %), 55 (6 %).

Synthese von 1,1'-Biphenyl-2-ol (134)



AAV-5: Ansatzgröße: 130 mg (500 μmol) Kalium-Aryltrifluorborat, 176 mg (1.50 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan; Reaktionszeit: 9 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 78.2 mg (459 μmol), 92 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.87 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M : 58.8 °C

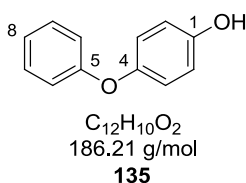
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52 - 7.38$ (m, 5 H, $\text{H}^{5,8,9}$), 7.32 - 7.26 (m, 2H, $\text{H}^{3,10}$), 7.05 - 7.00 (m, 2H, $\text{H}^{2,4}$), 5.01 (br, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.5$ (C^1), 137.1 (C^7), 130.3 (C^5), 129.4 (2C, C^9), 129.3 (C^3), 192.2 (2C, C^8), 128.1 (C^6), 128.0 (C^{10}), 120.9 (C^4), 115.9 (C^2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3524, 3023, 2926, 1582, 1475, 1453, 1433, 1323, 1267, 1169, 1150, 1099, 1008, 827, 753, 731, 698, 613, 566, 445 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.382 min): $m/z = 171$ (14 %), 170 (100 %), 169 (76 %), 142 (12 %), 141 (38 %), 115 (30 %), 89 (6 %), 63 (8 %).

Synthese von 4-Phenoxyphenol (**135**)



AAV-5: Ansatzgröße: 137 mg (496 μmol) Kalium-Aryltrifluorborat, 176 mg (1.50 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan; Reaktionszeit: 2 h 50 min; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 59.6 mg (320 μmol), 64 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.66 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 83.1 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ (dd, $^3J = 8.6, 7.4 \text{ Hz}$, 2H, H^7), 7.05 (t, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H, H^8), 6.94 (m, 4H, $\text{H}^{3,6}$), 6.82 (m, 2H, H^2) ppm.

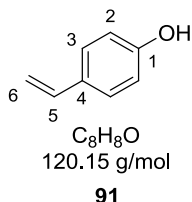
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$ (C^5), 151.8 (C^1), 150.3 (C^4), 129.7 (2C, C^7), 122.6 (C^8), 121.1 (2C, C^6), 117.7 (2C, C^3), 116.4 (2C, C^2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3194, 3026, 2916, 1601, 1587, 1504, 1485, 1439, 1342, 1241, 1217, 1195, 1163, 1094, 1073, 874, 849, 813, 749, 690, 502 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.008 min): $m/z = 187$ (14 %), 186 (100 %), 157 (12 %), 129 (9 %), 109 (14 %), 77 (11 %), 51 (8 %).

5.2.6 Vorschriften und analytische Daten zur Mikrowellen-gestützten Phenolsynthese (Kap. 3.1.5.4)

Synthese von 4-Vinylphenol (**91**)

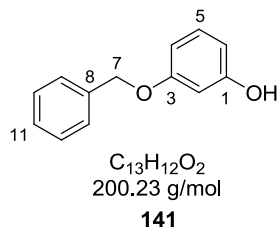


AAV-6 i.: Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 59.5 mg (439 μ mol), 88 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels 1H -NMR-Spektroskopie subtrahiert); farbloser Feststoff.

T_M : 75.5 °C

1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **91** nach **AAV-1** überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 3-Benzyloxyphenol (**141**)



AAV-6 i.: Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 99.9 mg (473 μ mol), 94 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels 1H -NMR-Spektroskopie subtrahiert); farbloser Feststoff.

R_f : 0.44 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M : 51.5 °C

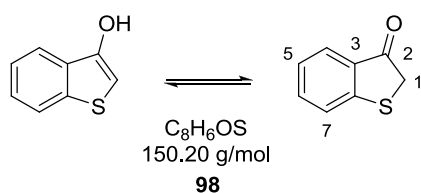
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.42 (m, 5H, $H^{9,10,11}$), 7.17 (t, 3J = 8.1 Hz, 1H, H^5), 6.62 (ddd, 3J = 8.1, 4J = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H^4), 6.54 (t, 4J = 2.3 Hz, 1H, H^2), 6.49 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 2.3, 0.7 Hz, 1H, H^6), 5.85 (br, 1H, OH), 5.04 (s, 2H, H^7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.1$ (C^3), 156.9 (C^1), 136.9 (C^8), 130.3 (C^5), 128.7 (2C, C^{10}), 128.1 (C^{11}), 127.6 (2C, C^9), 108.3 (C^6), 107.3 (C^4), 102.6 (C^2), 70.1 (C^7) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3277, 3033, 2860, 1591, 1487, 1451, 1377, 1277, 1171, 1142, 1076, 1025, 1016, 994, 960, 814, 762, 730, 695, 678$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.377 min): $m/z = 201$ (4 %), 200 (27 %), 92 (9 %), 65 (14 %).

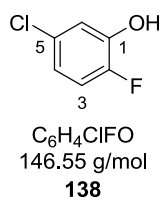
Synthese von Benzo[*b*]thiophen-3(2*H*)-on (**98**)



AAV-6 i.): Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 48.2 mg (321 μmol), 64 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

$^1\text{H-}$, $^{13}\text{C-NMR}$, **IR** und **GC-MS** Daten stimmen mit denen von **98** nach **AAV-1** (aus der Arylboronsäure) überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 5-Chlor-2-fluorphenol (**138**)



AAV-6 ii.): Säulenchromatographie: DE/PE, 3:1 v/v; Ausbeute: 30.5 mg (208 μmol), 52 % der Theorie; farbloses Öl.

R_f: 0.51 (DE/PE, 1:3 v/v)

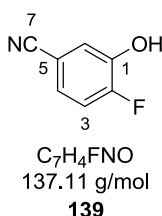
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.00$ (m, 2H, $\text{H}^{3,6}$), 6.82 (ddd, $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$, $^3J_{\text{H-F}} = 4.0$, $^4J_{\text{H-H}} = 2.57$ Hz, 1H, H^4), 5.40 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.3$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 237.9$ Hz, C^2), 145.2 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 14.7$ Hz, C^1), 129.5 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, C^5), 120.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz, C^4), 118.2 (C^6), 116.5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.9$ Hz, C^3) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3261, 2969, 2922, 2864, 1497, 1420, 1266, 1224, 1184, 1107, 1077, 907, 868, 798, 770, 653, 585$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 4.150 min): $m/z = 148$ (53 %), 147 (12 %), 146 (100 %), 117 (9 %), 100 (11 %), 98 (33 %), 83 (18 %), 81 (11 %), 63 (33 %), 57 (12 %).

Synthese von 4-Fluor-3-hydroxybenzonitril (**139**)



AAV-6 ii.): Säulenchromatographie: DE/PE, 3:1 v/v; Ausbeute: 31.9 mg (234 μmol), 58 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.51 (DE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 114.3 °C

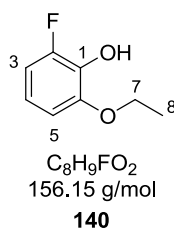
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (d, $^4J_{\text{H-F}} = 7.8$ Hz, 1H, H^6), 7.20 (m, 2H, $\text{H}^{3,4}$), 5.78 (s, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0$ (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz, C^2), 144.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 15.0$ Hz, C^1), 125.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz, C^4), 121.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, C^6), 118.0 (C^7), 117.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19.9$ Hz, C^3), 109.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C^5) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3258, 2956, 2923, 2853, 2246, 1596, 1496, 1308, 1274, 1244, 1185, 1159, 1140, 1107, 951, 882, 797, 769, 700, 655, 611$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.882 min): $m/z = 138$ (8 %), 137 (100 %), 117 (11 %), 108 (5 %), 89 (24 %), 81 (8 %), 62 (11 %).

Synthese von 2-Ethoxy-6-Fluorphenol (**140**)



AAV-6 ii.): Säulenchromatographie: DE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 48.1 mg (308 μ mol), 77 % der Theorie; rosafarbenes Öl.

R_f: 0.62 (DE/PE, 1:1 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.73 (m, 2H, H^{4,5}), 6.65 (m, 1H, H³), 5.45 (s, 1H, OH), 4.13 (q, ³J = 7.0 Hz, 2H, H⁷), 1.45 (t, ³J = 7.0 Hz, 3H, H⁸) ppm.

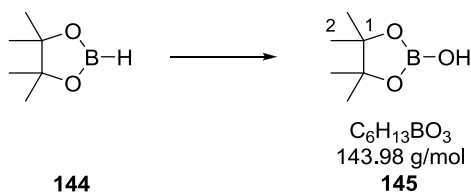
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 151.0 (d, ¹J_{C-F} = 241.8 Hz, C²), 147.7 (d, ³J_{C-F} = 5.5 Hz, C⁶), 134.2 (d, ²J_{C-F} = 13.3 Hz, C¹), 119.1 (d, ³J_{C-F} = 8.7 Hz, C⁴), 109.2 (d, ²J_{C-F} = 18.3 Hz, C³), 107.5 (d, ⁵J_{C-F} = 2.8 Hz, C⁵), 65.2 (C⁷), 15.0 (C⁸) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3421, 2981, 2931, 1509, 1474, 1287, 1212, 1115, 1062, 992, 870, 763, 713 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 4.750 min): m/z = 157 (8 %), 158 (79 %), 129 (9 %), 128 (100 %), 127 (11 %), 108 (9 %), 99 (11 %), 80 (21 %), 70 (6 %), 52 (12 %), 51 (15 %).

5.2.7 Vorschriften und analytische Daten zu den Mechanistischen-Untersuchungen (Kap. 3.2)

Synthese von Borsäurepinacolester (**145**)



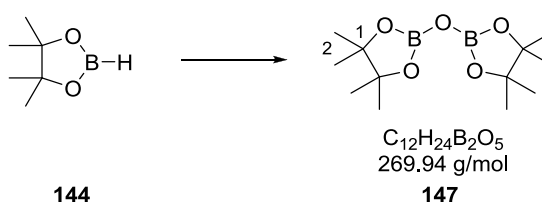
30 μ L (0.21 mmol) Pinacolboran **144** wurden 15 min an Luft bei Raumtemperatur gerührt, im Anschluss mit 700 μ L MeCN-*d*₃ verdünnt und die Lösung per NMR-Spektroskopie untersucht.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 5.43$ (br, 1H, OH), 1.20 (s, 12H, H^2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 83.1$ (2C, C^1), 22.8 (4C, C^2) ppm.

$^{11}\text{B-NMR}$ (128 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 22.4$ (s, 1B) ppm.

Synthese von Bispinacolatobiborat (**147**)



Zu einer Lösung von 129 mg (1.72 mmol) Trimethylamin-*N*-oxid in 40 mL Toluol_{abs.} wurden unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur vorsichtig 500 μL (3.45 mmol, 2.0 Äq.) Pinacolboran **144** getropft und das Reaktionsgemisch 1 h unter vermindertem Druck (750 mbar) gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und nach Trocknen am Hochvakuum 450 mg (1.67 mmol) des gewünschten Produktes als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 95 % der Theorie erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 1.23$ (s, 24H, H^2) ppm.

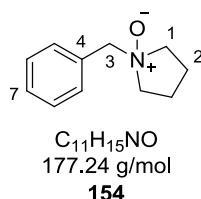
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 84.0$ (4C, C^1), 24.9 (8C, C^2) ppm.

$^{11}\text{B-NMR}$ (128 MHz, MeCN- d_3): $\delta = 21.2$ (s, 1B) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3346, 2980, 2932, 1528, 1475, 1460, 1391, 1381, 1366, 1328, 1268, 1214, 1165, 1138, 1086, 1010, 981, 952, 929, 849, 726, 693, 668, 577, 513, 448 \text{ cm}^{-1}$.

5.2.8 Vorschriften und analytische Daten zur *N*-Oxid Synthese (Kap. 3.4.2)

Synthese von *N*-Benzylpyrrolidin-*N*-oxid (**154**)



AAV-7: Ansatzgröße: 5.9 mL (35 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Benzylpyrrolidin, 3.8 mL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 35 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 1.5 d; Ausbeute: 6.3 g (32 mmol), 92 % der Theorie; farbloser Feststoff (0.96 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: 139.7 °C

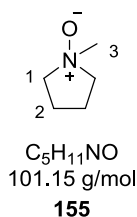
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.59 (m, 2H, H⁵), 7.36 (m, 3H, H^{6,7}), 4.35 (s, 2H, H³), 3.36 (m, 2H, H^{1a}), 2.90 (m, 2H, H^{1b}), 2.13 (m, 2H, H^{2a}), 1.81 (m, 2H, H^{2b}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 132.7 (2C, C⁵), 132.2 (C⁷), 128.4 (2C, C⁶), 127.6 (C⁴), 69.8 (C³), 66.6 (2C, C¹), 21.2 (2C, C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3265, 2953, 1499, 1460, 1390, 1343, 1215, 1008, 949, 915, 822, 767, 704, 675, 648, 619, 581, 550, 524, 474, 435 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₁H₁₆NO⁺ [M+H]⁺: 178.1226, gefunden: 178.1231.

Synthese von *N*-Methylpyrrolidin-*N*-oxid (**155**)



AAV-7: Ansatzgröße: 364 μ L (3.60 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Methylpyrrolidin, 387 μ L 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 3.6 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 2 h; Extrahiert mit

H₂O gegen Diethylether (5 x, je 15 mL Et₂O); Ausbeute: 313 mg (3.09 mmol), 86 % der Theorie; farbloser Feststoff (1.58 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: Der Schmelzpunkt konnte auf Grund der starken Hygroskopie nicht bestimmt werden.

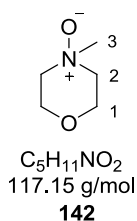
¹H-NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 3.47$ (m, 4H, H¹), 3.27 (s, 3H, H³), 2.16 (m, 4H, H²) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): $\delta = 69.1$ (2C, C¹), 55.0 (C³), 21.5 (2C, C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3183, 2957, 1604, 1448, 1338, 1303, 1001, 969, 930, 899, 600, 478, 451, 398$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₀H₂₃N₂O₂⁺ [2M+H]⁺: 203.1754, gefunden: 203.1755.

Synthese von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (142)



AAV-7: Ansatzgröße: 15.2 g (150 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin, 16.1 mL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 150 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 19 h; Umkristallisation aus DCM; Ausbeute: 16.6 g (123 mmol), 82 % der Theorie; farbloser Feststoff (1.05 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: 76 °C

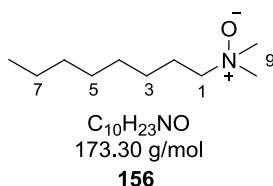
¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): $\delta = 4.18$ (dd, ³*J* = 2.1, ²*J* = 11.9 Hz, 2H, H^{1a}), 3.79 (d, ²*J* = 12.4 Hz, 2H, H^{1b}), 3.51 (dt, ³*J* = 3.7, ²*J* = 11.9 Hz, 2H, H^{2a}), 3.20 (s, 3H, H³), 3.07 (d, ²*J* = 12.4 Hz, 2H, H^{2b}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): $\delta = 66.5$ (2C, C²), 62.6 (2C, C¹), 60.4 (C³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3297, 2930, 2873, 2314, 1657, 1448, 1426, 1369, 1295, 1234, 1178, 1112, 1086, 1060, 1008, 981, 930, 904, 724, 664, 631, 522, 468, 389$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₅H₁₂NO₂⁺ [M+H]⁺: 118.0863, gefunden: 118.0862.

Synthese von *N,N*-Dimethyloctylamin-*N*-oxid (156)



AAV-7: Ansatzgröße: 7.5 mL (35 mmol, 1.0 Äq.) *N,N*-Dimethyloctylamin, 3.8 mL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 35 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 1.5 d; Ausbeute: 5.8 g (30 mmol), 85 % der Theorie; farbloser Feststoff (1.12 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: 127.6 °C

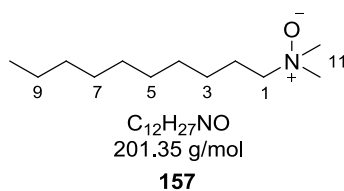
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.15 (m, 2H, H¹), 2.93 (s, 6H, H⁹), 1.73 (m, 2H, H²), 1.26 (s, 10H, H³⁻⁷), 0.85 (t, ³*J* = 6.7 Hz, 3H, H⁸) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 70.3 (C¹), 58.7 (2C, C⁹), 31.2 (C⁶), 28.9 (C⁴), 28.6 (C⁵), 26.4 (C³), 22.9 (C²), 22.1 (C⁷), 14.0 (C⁸) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375, 3020, 2954, 2916, 2850, 1469, 966, 934, 778, 761, 725, 564, 516, 484, 471, 437 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₀H₂₄NO⁺ [M+H]⁺: 174.1852, gefunden: 174.1857.

Synthese von *N,N*-Dimethyldecylamin-*N*-oxid (157)



AAV-7: Ansatzgröße: 865 µL (3.31 mmol, 1.0 Äq.) *N,N*-Dimethyldecylamin, 356 µL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 3.5 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 2 h; Ausbeute: 658 mg (3.19 mmol), 96 % der Theorie; farbloser Feststoff (0.36 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: 126.5 °C

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 3.29$ (m, 2H, H¹), 3.18 (s, 6H, H¹¹), 1.81 (m, 2H, H²), 1.35 (m, 14H, H³⁻⁹), 0.91 (t, ³J = 6.6 Hz, 3H, H¹⁰) ppm.

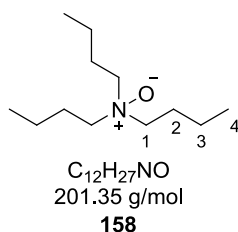
¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): $\delta = 70.5$ (C¹), 57.1 (2C, C¹¹), 31.7 (C⁸), 29.3 (2C, C^{5, 6}), 29.1 (C⁴), 29.0 (C⁷), 26.2 (C³), 23.2 (C²), 22.4 (C⁹), 13.7 (C¹⁰) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2961, 2915, 2849, 1466, 951, 922, 780, 723, 568, 523, 475, 426$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₂₈NO⁺ [M+H]⁺: 202.2165, gefunden: 202.2166;

berechnet für C₂₄H₅₅N₂O₂⁺ [2M+H]⁺: 403.4258, gefunden: 403.4261.

Synthese von Tributylamin-*N*-Oxid (158)



AAV-7: Ansatzgröße: 856 μL (3.60 mmol, 1.0 Äq.) Tributylamin, 387 μL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 3.8 mL MeOH/H₂O, 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 1.5 d; Ausbeute: 356 mg (1.46 mmol), 41 % der Theorie; farbloser Feststoff (2.32 x H₂O, per quantitativer ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

T_M: 52.9 °C

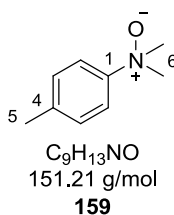
¹H-NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 3.21$ (m, 6H, H¹), 1.69 (m, 6H, H²), 1.35 (se, ³J = 7.4 Hz, 6H, H³), 0.94 (t, ³J = 7.4 Hz, 9H, H⁴) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): $\delta = 65.0$ (3C, C¹), 24.2 (3C, C²), 19.3 (3C, C³), 13.0 (3C, C⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2956, 2932, 2870, 1466, 1377, 1058, 984, 923, 903, 779, 734, 615, 547, 521, 454$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₂₈NO⁺ [M+H]⁺: 202.2165, gefunden: 202.2165.

Synthese von *N,N*,4-Trimethylanilin-*N*-oxid (159)



AAV-7: Ansatzgröße: 469 μL (3.25 mmol, 1.0 Äq.) 4-Methyl-*N,N*-dimethylanilin, 310 μL 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung, 3.6 mL MeOH/ H_2O , 5:1 v/v; Reaktionsdauer: 1.5 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH, 10:1 v/v; Ausbeute: 424 mg (2.36 mmol), 64 % der Theorie; hellgelber Feststoff (1.58 x H_2O , per quantitativer ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt).

Rhenium-katalysierte Vorschrift:

469 μL (3.25 mmol, 1.0 Äq.) 4-Methyl-*N,N*-dimethylanilin wurden gemeinsam mit 33.3 mg (134 μmol , 3 mol%) Methyltrioxorhenium in 1.6 mL einer 30 % Wasserstoffperoxid-Lösung (5.8 Äq.) und 1.6 mL Methanol 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH, 10:1 v/v). Es wurden 487 mg (2.83 mmol), 76 % der Theorie, des Produktes als hellgelber Feststoff erhalten (1.18 x H_2O).

T_M: Der Schmelzpunkt konnte auf Grund der hohen Hygroskopie nicht bestimmt werden.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, H^2), 7.26 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, H^3), 3.62 (s, 6H, H^6), 2.38 (s, 3H, H^5) ppm.

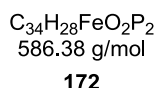
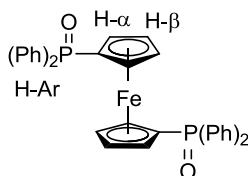
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 152.1 (C^1), 139.5 (C^4), 129.9 (2C, C^3), 119.7 (2C, C^2), 63.1 (2C, C^6), 21.0 (C^5) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3211, 3034, 2955, 1502, 1456, 1341, 1249, 1180, 1123, 1097, 1041, 1016, 969, 908, 873, 822, 712, 670, 559, 499, 387 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 152.1069, gefunden: 152.1070.

5.2.9 Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylbromiden (Kap. 3.5.2)

Synthese von 1,1'-Bis(diphenylphosphinoxid)ferrocen (dppfO₂) (172)



56.5 mg (101 μmol, 1.0 Äq.) 1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen wurden gemeinsam mit 24.0 mg (205 μmol, 2.0 Äq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in 1 mL 1,4-Dioxan gelöst und das Reaktionsgemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurden alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt das orange Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie analysiert.

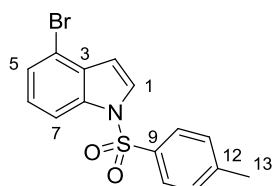
T_M: 210 – 230 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49 (m, 20H, H-Ar), 4.70 (s, 4H, H-α), 4.25 (s, 4H, H-β) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3095, 3083, 3055, 1436, 1208, 1189, 1179, 1167, 1098, 1027, 828, 756, 721, 695, 630, 565, 526, 488, 478, 444, 427 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 7.628 min): m/z = 266 (100 %; [CpPPh₂O]⁺), 201 (68 %; [PPh₂O]⁺), 185 (26 %), 183 (30 %), 142 (15 %), 115 (9 %), 77 (14 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₄H₂₉FeO₂P₂⁺ [M+H]⁺: 587.0987, gefunden: 587.0997.

Synthese von 4-Brom-1-tosyl-1H-indol (183)


C₁₅H₁₂BrNO₂S
350.23 g/mol

183

4-Bromindol (294 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (35.8 mg, 105 µmol, 0.07 Äq.) bei 0 °C unter Ar-Atmosphäre in 1.1 mL Toluol vorgelegt und dann mit 1.6 mL KOH (50 %, aq.) versetzt. Anschließend wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (393 mg, 2.06 mmol, 1.37 Äq.), gelöst in 2.2 mL Toluol, hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 38 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 mL H₂O_{dest.} beendet, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit je 3 mL H₂O_{dest.} gewaschen. Abschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das gewünschte Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 2:1 v/v) als farbloser, kristalliner Feststoff mit einer quantitativen Ausbeute erhalten (519 mg, 1.48 mmol).

R_f: 0.61 (DE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 121 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, H⁷), 7.76 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H¹⁰), 7.63 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H¹), 7.38 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H⁵), 7.22 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H¹¹), 7.17 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 6.72 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H²), 2.33 (s, 3H, H¹³) ppm.

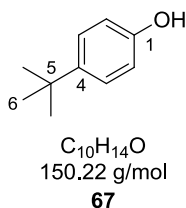
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (C¹²), 135.1 (2C, C^{8,9}), 131.5 (C³), 130.1 (2C, C¹¹), 126.9 (3C, C^{5,10}), 126.3 (C⁶), 125.6 (C¹), 115.1 (C⁴), 112.7 (C⁷), 108.9 (C²), 21.7 (C¹³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3142, 3117, 2925, 1594, 1563, 1525, 1493, 1467, 1414, 1370, 1354, 1305, 1282, 1224, 1194, 1047, 1019, 1002, 884, 810, 781, 751, 720, 704, 675, 642, 611, 573, 539, 523, 496.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 8.097 min): m/z = 351 (52 %), 349 (52 %), 196 (22 %), 194 (22 %), 155 (66 %), 115 (35 %), 91 (100 %), 65 (18 %).

HRMS (ESI) m/z : berechnet für C₁₅H₁₃BrNO₂S⁺ [M+H]⁺: 349.9844, gefunden: 349.9842.

Synthese von 4-*tert*-Butylphenol (67)



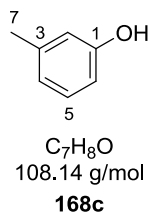
AAV-8: Ansatzgröße: 406 µL (500 mg, 2.34 mmol) Arylbromid, 713 mg (2.82 mmol) Dibor, 691 mg (7.04 mmol) KOAc, 57.4 mg (70.2 µmol) Pd(dppf)Cl₂, 1.37 g (11.7 mmol) NMO, 20 mL Dioxan (0.12 M); Reaktionsdauer: 28 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 332 mg (2.21 mmol), 94 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.37 (EE/PE, 1:10 v/v)

T_M: 96 – 98 °C

¹H-, ¹³C-NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **67** nach **AAV-1** überein und sind nicht extra aufgelistet (s. Kap. 5.2.6)

Synthese von *m*-Kresol (168c)



AAV-8: Reaktionsdauer: 21 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 38.3 mg (354 µmol), 71 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels ¹H-NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.51 (EE/PE, 1:10 v/v)

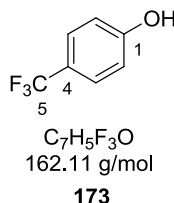
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H⁵), 6.76 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 6.66 (m, 2H, H^{2,4}), 5.02 (br, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, H⁷) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.5 (C¹), 139.9 (C³), 129.5 (C⁵), 121.7 (C⁴), 116.1 (C²), 112.4 (C⁶), 21.4 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3333, 3039, 2922, 1588, 1489, 1461, 1265, 1152, 926, 772, 687, 538, 441 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S, 4.200 min): $m/z = 108$ (100 %), 107 (91 %), 91 (10 %), 79 (29 %), 77 (27 %), 63 (6 %), 51 (7 %).

Synthese von 4-Trifluormethylphenol (**173**)



AAV-8: Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 68.2 mg (421 μmol), 84 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie subtrahiert); farbloses Öl.

R_f: 0.23 (DE/PE, 1:5 v/v)

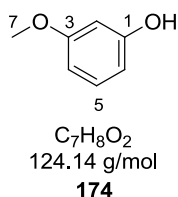
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (d, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H^3), 6.90 (d, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H^2), 5.79 (br, 1H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.6$ (C^1), 127.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8 \text{ Hz}$, 2C, C^3), 115.5 (2C, C^2) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376, 2931, 1617, 1603, 1522, 1452, 1318, 1255, 1157, 1100, 1063, 836, 600, 508 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S, 4.157 min): $m/z = 162$ (100 %), 143 (66 %), 114 (13 %), 113 (9 %), 112 (34 %), 95 (6 %), 83 (6 %), 63 (7 %).

Synthese von 3-Methoxyphenol (174)



AAV-8: Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:3 v/v; Ausbeute: 54.6 mg (439 μmol), 88 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie subtrahiert); farbloses Öl.

R_f: 0.16 (DE/PE, 1:5 v/v)

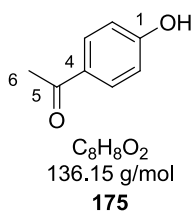
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14$ (t, $^3J = 8.3$ Hz, 1H, H^5), 6.50 (m, 1H, H^6), 6.44 (m, 2H, $\text{H}^{2,4}$), 5.08 (br, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, H^7) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 161.1$ (C^3), 156.8 (C^1), 130.3 (C^5), 107.9 (C^6), 106.5 (C^4), 101.6 (C^2), 55.4 (C^7) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3380, 2943, 2837, 1593, 1491, 1456, 1282, 1194, 1142, 1036, 942, 831, 761, 683$ cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S, 4.800 min): $m/z = 124$ (100 %), 95 (28 %), 94 (44 %), 81 (29 %), 66 (16 %), 53 (15 %).

Synthese von 4-Hydroxyacetophenon (175)



AAV-8: Reaktionsdauer: 30 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 57.2 mg (420 μmol), 84 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.53 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 98.3 °C

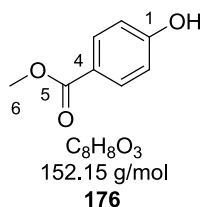
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.91$ (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, H³), 6.91 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2H, H²), 6.63 (br, 1H, OH), 2.57 (s, 3H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.5$ (C⁵), 161.3 (C¹), 131.3 (2C, C³), 129.8 (C⁴), 115.6 (2C, C²), 26.4 (C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3298, 2924, 1659, 1601, 1574, 1510, 1355, 1274, 1215, 1164, 1106, 1073, 1021, 960, 845, 815, 658, 588, 566, 488$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.670 min): $m/z = 136$ (34 %), 122 (8 %), 121 (100 %), 93 (28 %), 65 (19 %), 63 (6 %).

Synthese von 4-Hydroxybenzoesäuremethylester (176)



AAV-8: Reaktionsdauer: 11 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 62.7 mg (412 μ mol), 83 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.19 (DE/PE, 1:10 v/v)

T_M: 120 – 122 °C

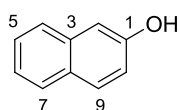
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.95$ (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H³), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H, H²), 6.00 (br, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, H⁶) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.5$ (C⁵), 160.2 (C¹), 132.1 (2C, C³), 122.5 (C⁴), 115.4 (2C, C²), 52.2 (C⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3282, 2923, 1679, 1606, 1586, 1513, 1433, 1313, 1275, 1232, 1192, 1163, 1116, 955, 849, 771, 697, 666, 637$ cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 5.663 min): $m/z = 152$ (40 %), 122 (8 %), 121 (100 %), 93 (19 %), 65 (16 %), 63 (6 %).

Synthese von 2-Naphthol (71)



$C_{10}H_8O$
144.17 g/mol

71

AAV-8: Reaktionsdauer: 15 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:10 v/v; Ausbeute: 59.1 mg (410 μ mol), 82 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.72 (DE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 121.1 °C

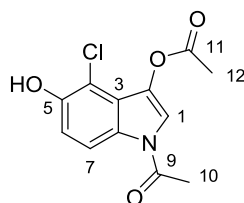
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H⁷), 7.77 (d, ³J = 8.8 Hz, 1H, H⁹), 7.69 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H⁴), 7.45 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁵), 7.35 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁶), 7.16 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H²), 7.12 (dd, ³J = 8.8, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H¹⁰), 5.14 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.4 (C¹), 134.7 (C³), 130.0 (C⁹), 129.1 (C⁸), 127.9 (C⁷), 126.7 (C⁵), 126.5 (C⁴), 123.8 (C⁶), 117.9 (C¹⁰), 109.7 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3254, 3052, 2921, 2851, 1628, 1599, 1583, 1510, 1464, 1405, 1378, 1362, 1273, 1240, 1214, 1170, 1138, 1118, 958, 904, 878, 842, 811, 751, 739, 714, 621, 577, 478, 467, 443 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S, 6.389 min): m/z = 145 (11 %), 144 (100 %), 116 (9 %), 115 (37 %), 89 (5 %), 72 (7 %).

Synthese von 1-Acetyl-4-chlor-5-hydroxy-1H-indol-3-ylacetat (177)



$C_{12}H_{10}ClNO_4$
267.67 g/mol

177

AAV-8: Ansatzgröße: 110 mg (333 μ mol) Arylbromid, 101 mg (400 μ mol) Dibor, 98.0 mg (1.00 mmol) KOAc, 8.16 mg (10.0 μ mol, 3 mol%) Pd(dppf)Cl₂, 195 mg (1.66 mmol) NMO,

3.3 mL Dioxan (0.1 M); Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 2:1 v/v; Ausbeute: 48.9 mg (183 μmol), 55 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.40 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 164 – 166 °C

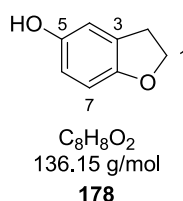
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, H⁷), 7.52 (s, 1H, H¹), 7.04 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, H⁶), 5.74 (br, 1H, OH), 2.57 (s, 3H, H¹⁰), 2.38 (s, 3H, H¹²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 168.8 (C⁹), 168.3 (C¹¹), 148.7 (C⁵), 133.3 (C²), 128.9 (C⁸), 121.3 (C³), 116.7 (C⁷), 116.1 (C¹), 115.1 (C⁶), 108.5 (C⁴), 23.8 (C¹⁰), 21.1 (C¹²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3196, 3109, 2923, 2853, 1759, 1693, 1668, 1442, 1369, 1351, 1220, 1186, 1011, 953, 893, 800, 658, 569, 495, 463 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₁ClNO₄⁺ [M+H]⁺: 268.0371, gefunden: 268.0369.

Synthese von 2,3-Dihydrobenzofuran-5-ol (178)



AAV-8: Ansatzgröße: 20 mg (25 μmol , 5 mol%) Pd(dppf)Cl₂; Reaktionsdauer: 45 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 29 mg (213 μmol), 42 % der Theorie (49 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgelber Feststoff.

R_f: 0.17 (DE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 112 – 114 °C

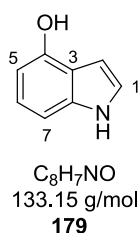
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.72 (m, 1H, H⁴), 6.64 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 6.57 (dd, ³J = 8.4, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, H⁶), 4.78 (br, 1H, OH), 4.54 (t, ³J = 8.6 Hz, 2H, H¹), 3.16 (t, ³J = 8.6 Hz, 2H, H²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 154.1 (C⁸), 149.7 (C⁵), 128.3 (C³), 114.3 (C⁶), 112.5 (C⁴), 108.4 (C⁷), 71.4 (C¹), 30.3 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3323, 2922, 2852, 1606, 1492, 1467, 1367, 1345, 1289, 1241, 1219, 1174, 1128, 982, 933, 870, 808, 745, 704, 649, 606, 430 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.488 min): $m/z = 137$ (8 %), 136 (100 %), 135 (14 %), 121 (3 %), 108 (7 %), 107 (36 %), 90 (4 %), 80 (8 %), 79 (28 %), 77 (18 %), 63 (4 %), 53 (10 %), 51 (7 %).

Synthese von 4-Hydroxyindol (179)



AAV-8: Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 15.7 mg (118 μmol), 25 % der Theorie (33 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgrüner Feststoff.

R_f: 0.27 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 92 – 95 °C

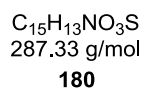
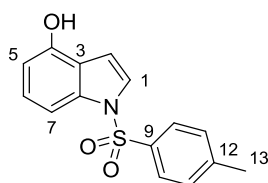
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.20$ (br, 1H, NH), 7.15 (t, $^3J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, H¹), 7.04 (m, 2H, H^{6,7}), 6.61 (ddd, $^3J = 2.9$, $^4J = 2.1$, $^5J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H, H²), 6.53 (dd, $^3J = 7.1$, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H⁵), 5.09 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.1$ (C³), 136.7 (C⁸), 123.1 (C¹), 123.0 (C⁶), 114.6 (C³), 104.3 (C⁵), 104.2 (C⁷), 98.9 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3355, 3243, 2958, 2921, 2852, 1585, 1458, 1310, 1259, 1233, 1081, 1051, 1016, 797, 741, 718, 699, 674, 507, 490 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.582 min): $m/z = 134$ (6 %), 133 (100 %), 132 (6 %), 103 (21 %), 104 (33 %), 78 (10 %), 77 (9 %), 66 (4 %), 51 (7 %).

Synthese von *N*-Tosyl-4-hydroxyindol (180)



AAV-8: Ansatzgröße: 381 mg (1.50 mmol, 3.0 Äq.) Dibor; Reaktionsdauer: 40 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 38.6 mg (134 μ mol), 27 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.21 (DE/PE, 1:2 v/v)

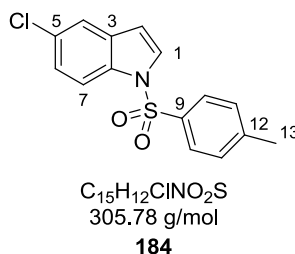
T_M: 101 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H¹⁰), 7.55 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H, H⁷), 7.47 (d, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, H¹), 7.20 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H¹¹), 7.13 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, H⁶), 6.75 (dd, ³*J* = 3.7, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1H, H²), 6.61 (dd, ³*J* = 8.0, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H, H⁵), 5.81 (br, 1H, OH), 2.32 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 149.3 (C⁴), 145.1 (C¹²), 136.6 (C⁸), 135.1 (C⁹), 129.9 (2C, C¹¹), 126.9 (2C, C¹⁰), 125.7 (C⁶), 125.1 (C¹), 120.1 (C³), 108.3 (C⁵), 106.4 (C⁷), 105.6 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3453, 2952, 1587, 1505, 1475, 1448, 1429, 1415, 1293, 1279, 1260, 1233, 1193, 1145, 1123, 1095, 1010, 841, 779, 749, 713, 674, 658, 637, 568, 529, 505, 576m 451, 442, 401 cm⁻¹.

5.2.10 Vorschriften und analytische Daten zur Phenolsynthese aus Arylchloriden (Kap. 3.5.4)

 Synthese von 5-Chlor-1-tosyl-1*H*-indol (**184**)


5-Chlorindol (132 mg, 871 μ mol, 1.0 Äq.) wurde zusammen mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (44.3 mg, 130 μ mol, 0.15 Äq.) bei 0 °C unter Ar-Atmosphäre in 3 mL Toluol vorgelegt und dann mit 3 mL NaOH_{aq.} (50 %) versetzt. Anschließend wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (332 mg, 1.74 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz 90 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Diethylether, 3:1 v/v) und Verbindung **184** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 85 % d. Th. erhalten (226 mg, 739 μ mol).

R_f: 0.43 (DE/PE, 1:4 v/v)

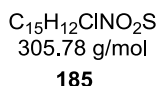
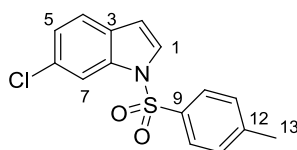
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, H⁷), 7.74 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H, H¹⁰), 7.58 (d, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, H¹), 7.49 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, H⁴), 7.25 (m, 3H, H⁶, ¹¹), 6.59 (dd, ³*J* = 3.7, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, H²), 2.35 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.4 (C¹²), 135.2 (C⁹), 133.2 (C⁸), 132.1 (C³), 130.1 (2C, C¹¹), 129.3 (C⁵), 127.9 (C¹), 126.9 (2C, C¹⁰), 124.9 (C⁶), 121.1 (C⁴), 114.7 (C⁷), 108.6 (C²), 21.7 (C¹³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3141, 3113, 2923, 1596, 1439, 1369, 1338, 1284, 1249, 1197, 1167, 1143, 1125, 1091, 1068, 991, 808, 777, 762, 717, 666, 606, 573, 536, 506, 486, 422, 409 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 8.435 min): m/z = 307 (36 %), 306 (16 %), 305 (94 %), 155 (71 %), 150 (20 %), 123 (14 %), 91 (100 %), 65 (18 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₅H₁₃ClNO₂S⁺ [M+H]⁺: 306.0350, gefunden: 306.0344.

Synthese 6-Chlor-1-tosyl-1*H*-indol (185)


6-Chlorindol (227 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde zusammen mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (35.8 mg, 105 μmol , 0.07 Äq.) bei 0 °C unter Ar-Atmosphäre in 1.1 mL Toluol vorgelegt und dann mit 1.6 mL $\text{KOH}_{\text{aq.}}$ (50 %) versetzt. Anschließend wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (343 mg, 1.80 mmol, 1.20 Äq.), gelöst in 2.2 mL Toluol, hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ beendet, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit je 3 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gewaschen. Abschließend wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das gewünschte Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Diethylether, 2:1 v/v) als hellgelber Feststoff mit einer Ausbeute von 90 % d. Th. erhalten (411 mg, 1.34 mmol).

R_f: 0.62 (DE/PE, 1:3 v/v)

T_M: 146 °C

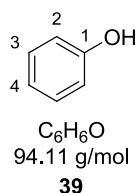
¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (m, 1H, H⁷), 7.76 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H, H¹⁰), 7.54 (d, ³*J* = 3.7 Hz, 1H, H¹), 7.43 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 1H, H⁴), 7.25 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H, H¹¹), 7.20 (dd, ³*J* = 8.4, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H⁵), 6.62 (dd, ³*J* = 3.7, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, H²), 2.35 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 145.4 (C¹²), 135.3 (C⁸), 135.2 (C⁹), 130.7 (C⁶), 130.2 (2C, C¹¹), 129.3 (C³), 127.0 (C⁵), 126.9 (2C, C¹⁰), 124.1 (C⁴), 122.2 (C²), 113.9 (C⁷), 108.9 (C¹), 21.7 (C¹³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3139, 3110, 2924, 2854, 1595, 1461, 1451, 1422, 1398, 1355, 1305, 1392, 1266, 1203, 1188, 1169, 1135, 1091, 1064, 1018, 997, 898, 860, 807, 762, 715, 701, 666, 609, 575, 538, 421.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2\text{S}^+$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 306.0350, gefunden: 306.0346.

Synthese von Phenol (**39**)



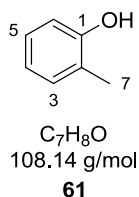
AAV-9: Ansatzgröße: 509 μ L (5.00 mmol) Arylchlorid, 1.40 g (5.50 mmol) Dibor, 1.47 g (15.0 mmol) KOAc, 86.3 mg (150 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 101 mg (361 μ mol, 7.2 mol%) PCy₃, 2.93 g (25.0 mmol) NMO, 25 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionszeit: 6 h; Ausbeute: 301 mg (3.20 mmol), 64 % der Theorie; gelber, kristalliner Feststoff.

AAV-10: Ansatzgröße: 114 mg (1.01 mmol) Arylchlorid, 761 mg (3.00 mmol) Dibor, 295 mg (3.00 mmol) KOAc, 17.3 mg (30.0 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 28.6 mg (59.9 μ mol, 6 mol%) Xphos, 586 mg (5.00 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan (0.4 M); Reaktionszeit: 28 h; Ausbeute: 74.4 mg (791 μ mol), 79 % der Theorie; gelber, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.38 (DE/PE, 1:5 v/v)

¹H-, ¹³C-NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **39** nach **AAV-6** überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 2-Methylphenol (**61**)



AAV-9: Ansatzgröße: 585 μ L (5.00 mmol) Arylchlorid, 1.40 g (5.50 mmol) Dibor, 1.47 g (15.0 mmol) KOAc, 86.3 mg (150 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 101 mg (361 μ mol, 7.2 mol%) PCy₃, 2.93 g (25.0 mmol) NMO, 25 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionsdauer: 3.5 h; Ausbeute: 171 mg (1.58 mmol), 32 % der Theorie; gelbes Öl.

R_f : 0.22 (DE/PE, 1:5 v/v)

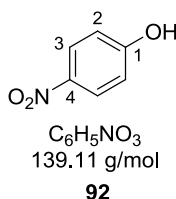
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (m, 2H, H^{3,5}), 6.90 (t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H⁴), 6.80 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H⁶), 5.71 (br, 1H, OH), 2.31 (s, 3H, H⁷) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9$ (C^1), 131.1 (C^3), 127.1 (C^5), 124.1 (C^2), 120.7 (C^4), 114.96 (C^6), 15.8 (C^7) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3365, 3033, 2965, 2920, 2860, 1593, 1490, 1463, 1354, 1239, 1207, 1175, 1107, 1080, 1042, 869, 843, 748, 712, 614, 442 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.582 min): $m/z = 109$ (15 %), 108 (100 %), 107 (100 %), 91 (11 %), 90 (39 %), 89 (21 %), 80 (21 %), 79 (54 %), 78 (13 %), 77 (51 %), 63 (8 %), 53 (15 %), 50 (8 %).

Synthese von 4-Nitrophenol (**92**)



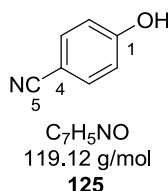
AAV-9: Reaktionsdauer: 22 h; Ausbeute: 127 mg (913 μmol), 91 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie subtrahiert); gelber, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.35 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M: 113 – 115 °C

$^1\text{H-}$, $^{13}\text{C-NMR}$, **IR** und **GC-MS** Daten stimmen mit denen von **92** nach **AAV-1** überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 4-Hydroxybenzonnitril (**125**)



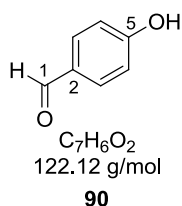
AAV-9: Reaktionsdauer: 16 h; Ausbeute: 108 mg (910 μmol), 91 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie subtrahiert); hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.29 (DE/PE, 1:2 v/v)

T_M : 111 – 113 °C

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **125** nach AAV-1 überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 4-Hydroxybenzaldehyd (**90**)



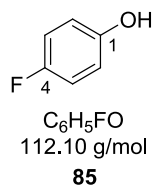
AAV-9: Reaktionszeit: 20 h; Ausbeute: 100 mg (819 μmol), 82 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.57 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M : 114 – 117 °C

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **90** nach AAV-1 überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 4-Fluorphenol (**85**)

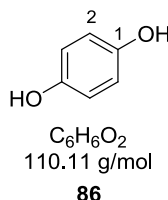


AAV-9: Reaktionsdauer: 15 h; Ausbeute: 84.1 mg (750 μmol), 75 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels ^1H -NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl

R_f : 0.22 (DE/PE, 1:2 v/v)

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **85** nach AAV-1 überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 1,4-Dihydroxybenzol (**86**)



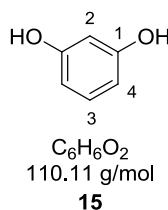
AAV-9: Ansatzgröße: 1.19 g (5.00 mmol) 4-Chlorphenylboronsäurepinacolester, 1.40 g (5.50 mmol) Dibor, 1.47 g (15.0 mmol) KOAc, 86.3 mg (150 μmol , 3 mol%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 101 mg (361 μmol , 7.2 mol%) PCy_3 , 5.85 g (50.0 mmol, 10 Äq.) NMO, 25 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionsdauer: 15 h; Ausbeute: 412 mg (3.74 mmol), 75 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

R_f : 0.22 (DE/PE, 1:5 v/v)

T_M : 166 – 168 °C

^1H -, ^{13}C -NMR, IR und GC-MS Daten stimmen mit denen von **86** nach AAV-1 überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 1,3-Dihydroxybenzol (**15**)



AAV-9: Ansatzgröße: 28.7 mg (49.9 μmol , 5 mol%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 33.6 mg (120 μmol , 12 mol%) PCy_3 , 1.17 g (10.0 mmol, 10 Äq.) NMO; Reaktionsdauer: 20 h; Ausbeute: 74.1 mg (673 μmol), 67 % der Theorie; bräunlicher Feststoff.

AAV-10: Ansatzgröße: 703 mg (6.00 mmol, 6 Äq.) NMO; Reaktionsdauer: 9.5 h; Ausbeute: 79.7 mg (724 μmol), 72 % der Theorie; bräunlicher Feststoff.

R_f: 0.39 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 106.9 °C

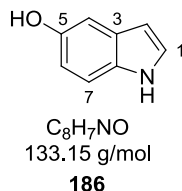
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.15 (s, 2H, OH), 6.90 (t, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, H³), 6.17 (m, 3H, H^{2,4}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 158.5 (2C, C¹), 129.7 (C³), 106.2 (2C, C⁴), 102.5 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3192, 2922, 2852, 1605, 1579, 1486, 1373, 1294, 1223, 1166, 1144, 1084, 958, 829, 770, 738, 691, 678, 542, 459 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.238 min): *m/z* = 111 (6 %), 110 (100 %), 82 (19 %), 81 (18 %), 69 (8 %), 63 (6 %), 53 (11 %).

Synthese von 5-Hydroxyindol (186)



AAV-9: Reaktionsdauer: 30 h; Ausbeute: 29.6 mg (222 μmol), 22 % der Theorie (33 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.23 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 98 °C

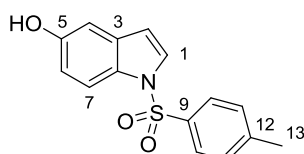
¹H-NMR (300 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 8.06 (br, 1H, NH), 7.28 (d, ³*J* = 8.5, 1H, H⁷), 7.20 (t, ³*J* = 2.7 Hz, 1H, H⁴), 7.07 (d, ³*J* = 2.0 Hz, 1H, H¹), 6.80 (dd, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, H⁶), 4.46 (m, 1H, H²), 4.58 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 149.6 (C⁵), 131.5 (C⁸), 131.3 (C³), 125.4 (C¹), 111.9 (C⁶), 111.8 (C⁷), 105.2 (C⁴), 102.2 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3396, 3203, 2921, 2851, 1625, 1593, 1487, 1456, 1374, 1341, 1211, 1144, 1090, 945, 848, 794, 755, 727, 607, 474, 451, 424 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.607 min): *m/z* = 134 (9 %), 133 (100 %), 132 (11 %), 105 (18 %), 104 (35 %), 78 (15 %), 77 (12 %), 66 (9 %), 51 (9 %).

Synthese von *N*-Tosyl-5-hydroxyindol (187)



C₁₅H₁₃NO₃S
287.33 g/mol

187

AAV-9: Ansatzgröße: 157 mg (513 μ mol) Arylchlorid, 147 mg (581 μ mol) Dibor, 155 mg (1.58 mmol) KOAc, 8.97 mg (15.6 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 10.5 mg (37.4 μ mol, 7.2 mol%) PCy₃, 309 mg (2.64 mmol, 10 Äq.) NMO, 2.7 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionsdauer: 46 h; Ausbeute: 29.6 mg (103 μ mol), 20 % der Theorie (69 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgelber Feststoff.

AAV-10: Ansatzgröße: 260 mg (850 μ mol) Arylchlorid, 648 mg (2.55 mmol) Dibor, 250 mg (2.55 mmol) KOAc, 14.7 mg (25.5 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 24.3 mg (51.0 μ mol, 6 mol%) XPhos, 498 mg (4.25 mmol) NMO, 2.1 mL Dioxan (0.4 M); Reaktionsdauer: 23 h; Ausbeute: 165 mg (574 μ mol), 68 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.21 (DE/PE, 2:1 v/v)

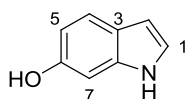
T_M: 161.3 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, H⁷), 7.72 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H¹⁰), 7.50 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H¹), 7.20 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, H¹¹), 6.92 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H⁴), 6.83 (dd, ³J = 8.9, ⁴J = 2.4 Hz, 1H, H⁶), 6.53 (d, ³J = 3.6 Hz, 1H, H²), 4.92 (br, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, H¹³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2927, 1595, 1454, 1369, 1222, 1188, 1144, 1133, 1119, 1087, 810, 761, 721, 673, 592, 577, 544, 526, 496 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 9.248 min): m/z = 288 (18 %), 287 (100 %), 155 (17 %), 133 (11 %), 132 (97 %), 91 (48 %), 77 (17 %), 65 (15 %), 51 (9 %).

Synthese von 6-Hydroxyindol (188)



C₈H₇NO
133.15 g/mol

188

AAV-9: Ansatzgröße: 75.8 mg (500 µmol) Arylchlorid, 381 mg (1.50 mmol) Dibor, 147 mg (1.50 mmol) KOAc, 17.2 mg (29.9 µmol, 6 mol%) Pd(dba)₂, 33.6 mg (120 µmol, 24 mol%) PCy₃, 293 mg (2.50 mmol) NMO, 2.5 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionsdauer: 27 h; Ausbeute: 11.8 mg (88.6 µmol), 18 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.22 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 125 °C

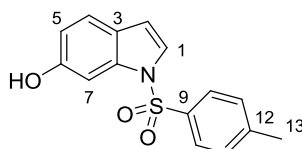
¹H-NMR (300 MHz, MeCN-*d*₃): δ = 9.01 (br, 1H, NH), 7.37 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H⁴), 7.07 (dd, ³J = 3.2, ³J = 2.4 Hz, 1H, H¹), 6.83 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H⁷), 6.60 (dd, ³J = 8.5, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H⁵), 6.35 (ddd, ³J = 3.2, ⁴J = 2.0, 0.9 Hz, 1H, H²) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 152.0 (C⁶), 136.7 (C⁸), 123.1 (C¹), 122.3 (C³), 121.3 (C⁴), 109.9 (C⁵), 102.5 (C²), 96.8 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3388, 2924, 2853, 1624, 1589, 1504, 1452, 1426, 1344, 1309, 1277, 1256, 1232, 1165, 1148, 1121, 1087, 1060, 951, 897, 833, 816, 764, 756, 726, 712, 607, 519, 483, 439 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 5.601 min): *m/z* = 134 (9 %), 133 (100 %), 132 (11 %), 106 (11 %), 105 (20 %), 104 (32 %), 78 (17 %), 77 (14 %), 66 (6 %), 51 (9 %).

Synthese von *N*-Tosyl-6-hydroxyindol (189)



C₁₅H₁₃NO₃S
287.33 g/mol

189

AAV-9: Ansatzgröße: 126 mg (412 µmol) Arylchlorid, 115 mg (455 µmol) Dibor, 121 mg (1.23 mmol) KOAc, 7.10 mg (12.3 µmol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 8.30 mg (29.5 µmol, 7.2 mol%)

PCy₃, 241 mg (2.06 mmol, 10 Äq.) NMO, 2.1 mL Dioxan (0.2 M); Reaktionsdauer: 44 h; Ausbeute: 17.3 mg (60.2 µmol), 15 % der Theorie (74 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgelber Feststoff.

AAV-10: Reaktionsdauer: 27 h; Ausbeute: 244 mg (849 µmol), 85 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.51 (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M: 118.7 °C

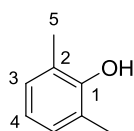
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H¹⁰), 7.50 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, H⁷), 7.43 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H¹), 7.35 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H⁴), 7.19 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H, H¹¹), 6.78 (dd, ³J = 8.5, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, H⁵), 6.56 (d, ³J = 3.7 Hz, 1H, H²), 5.19 (br, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.8 (C⁶), 145.1 (C¹²), 135.9 (C⁸), 135.4 (C⁹), 130.0 (2C, C¹¹), 126.9 (2C, C¹⁰), 125.3 (C⁴), 124.8 (C³), 122.1 (C¹), 112.9 (C⁵), 109.2 (C²), 100.4 (C⁷), 21.7 (C¹³) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1614, 1591, 1483, 1440, 1360, 1296, 1274, 1200, 1167, 1115, 1089, 999, 938, 813, 759, 719, 702, 671, 634, 580, 537, 454, 437 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₅H₁₄NO₃S⁺ [M+H]⁺: 288.0688, gefunden: 288.0687.

Synthese von 2,6-Dimethylphenol (**63**)

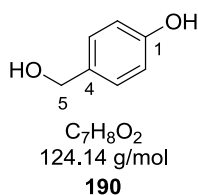


C₈H₁₀O
122.16 g/mol
63

AAV-9: Reaktionszeit: 20 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 12.4 mg (102 µmol), 10 % der Theorie; hellgelber, kristalliner Feststoff.

¹H-, ¹³C-NMR, IR, T_M und GC-MS Daten stimmen mit denen von **63** nach **AAV-1** überein und sind nicht extra aufgelistet.

Synthese von 4-Hydroxybenzylalkohol (190)



AAV-9: Reaktionszeit: 19 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 1:2 v/v; Ausbeute: 20.3 mg (164 μ mol), 16 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.42 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 115 °C

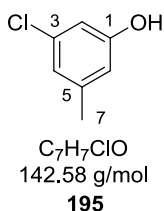
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.35 (br, 1H, Ar-OH), 7.10 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H³), 6.70 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H²), 4.96 (br, 1H, -CH₂OH), 4.35 (s, 2H, H⁵) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.2 (C¹), 132.7 (C⁴), 128.1 (2C, C³), 114.8 (2C, C²), 62.8 (C⁵) ppm.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 6.539 min): *m/z* = 124 (97 %), 123 (62 %), 122 (15 %), 121 (27 %), 107 (92 %), 106 (36 %), 105 (20 %), 95 (86 %), 79 (20 %), 78 (44 %), 77 (100 %), 65 (23 %), 51 (21 %).

5.2.11 Vorschriften und analytische Daten zur Ir-katalysierten Phenolsynthese (Kap. 3.5.5)

Synthese von 3,5-Dimethylphenol (195)



AAV-11: Reaktionsdauer: 6 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 122 mg (780 μ mol), 78 % der Theorie (Lösungsmittelanteil mittels ¹H-NMR-Spektroskopie subtrahiert); gelbes Öl.

R_f: 0.44 (EE/PE, 1:10 v/v)

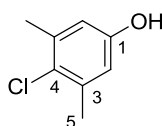
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.75 (s, 1H, H⁴), 6.67 (s, 1H, H²), 6.54 (s, 1H, H⁶), 5.47 (s, 1H, OH), 2.27 (s, 3H, H⁷) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (C¹), 141.2 (C⁵), 134.6 (C³), 121.9 (C⁴), 114.7 (C⁶), 113.1 (C²), 21.3 (C⁷) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3347, 2983, 2920, 1581, 1447, 1376, 1351, 1272, 1211, 1153, 1097, 1042, 1011, 996, 965, 859, 833, 675, 553 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.550 min): m/z = 144 (30 %), 143 (12 %), 142 (91 %), 141 (15 %), 108 (8 %), 107 (100 %), 79 (14 %), 78 (9 %), 77 (47 %), 63 (9 %), 53 (8 %), 51 (17 %), 50 (8 %).

Synthese von 4-Chlor-3,5-Dimethylphenol (**70**)



C₈H₉ClO
156.61 g/mol
70

AAV-11: Ansatzgröße: 136 mg (967 μmol) 2-Chlor-1,3-dimethylbenzol; Reaktionsdauer: 6.5 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:10 → 1:5 v/v; Ausbeute: 78.6 mg (502 μmol), 52 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 116.4 °C

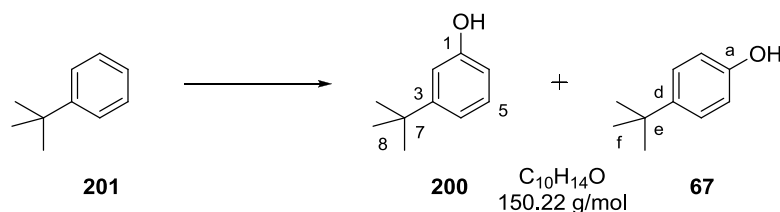
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.58 (s, 2H, H²), 4.73 (s, 1H, OH), 2.32 (s, 6H, H⁵) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 153.5 (C¹), 137.6 (2C, C³), 126.4 (C⁴), 115.4 (2C, C²), 20.89 (2C, C⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3291, 2974, 2921, 1585, 1463, 1410, 1375, 1312, 1268, 1255, 1214, 1161, 1058, 1022, 856, 847, 635, 588, 558 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.875 min): m/z = 158 (29 %), 157 (11 %), 156 (89 %), 155 (8 %), 122 (9 %), 121 (100%), 91 (33 %), 77 (20 %), 65 (11 %), 51 (9 %).

Synthese von 3-*tert*-Butylphenol (200) und 4-*tert*-Butylphenol (67)



AAV-11: Reaktionsdauer: 6.5 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:20 v/v; Ausbeute: 53.1 mg (353 μmol), 35 % der Theorie (3:1 Gemisch, **200/67**); gelbes Öl.

R_f: 0.30 (PE)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H^c), 7.19 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H⁵), 6.99 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H⁴), 6.90 (t, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, H²), 6.80 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H^b), 6.67 (dd, ³*J* = 7.9, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, H⁶), 5.20 (br, OH), 1.31 (s, 18H, H^{8,f}) ppm.

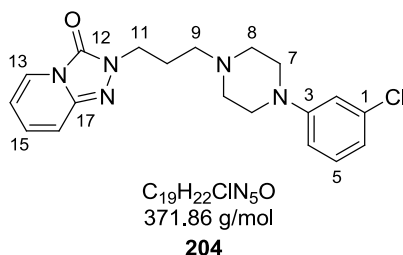
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 155.3 (C¹), 153.5 (C³), 153.2 (C^a), 143.7 (C^d), 129.3 (C⁵), 126.6 (2C, C^c), 118.0 (C⁴), 114.9 (2C, C^b), 112.8 (C²), 112.4 (C⁶), 34.8 (C⁷), 34.2 (C^e), 31.7 (C^f), 31.4 (C⁸) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3318, 2961, 2868, 1587, 1514, 1487, 1451, 1364, 1281, 1181, 1167, 1113, 915, 866, 830, 814, 780, 699, 548, 466 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 4.531 min): *m/z* = 150 (35 %), 136 (11 %), 135 (100 %), 107 (44 %), 95 (15 %), 91 (9 %), 77 (10 %), 65 (6 %).

5.2.12 Vorschriften und analytische Daten zur „Late-Stage“-Derivatisierung von Pharmaka (Kap. 3.6)

Synthese von 2-(3-(4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-pyridin-3(2H)-on (204)



In eine Lösung aus Trazodon Hydrochlorid (408 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in 5 mL H_2O_{dest} wurde bei 0 °C sukzessive NaOH-Mikrogranulat (48.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 min gerührt. Anschließend wurde fünfmal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde die Zielverbindung in quantitativer Ausbeute (367 mg, 999 μmol) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f : 0.17 (EtOAc, 100 %)

T_M : 89 °C

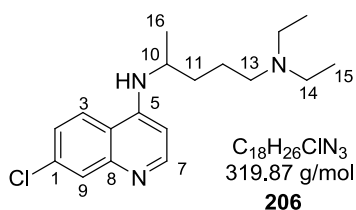
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.74 (d, 3J = 7.0 Hz, 1H, H^{13}), 7.12 (t, 3J = 8.2 Hz, 1H, H^5), 7.06 (m, 2H, $H^{14,15}$), 6.82 (s, 1H, H^2), 6.77 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, H^6), 6.74 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, H^4), 6.46 (t, 3J = 6.3 Hz, 1H, H^{16}), 4.08 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H, H^{11}), 3.13 (t, 3J = 4.6 Hz, 4H, H^7), 2.56 (t, 3J = 4.6 Hz, 4H, H^8), 2.49 (t, 3J = 6.9 Hz, 2H, H^9), 2.05 (quin, 3J = 6.9 Hz, 2H, H^{10}) ppm.

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.4 (C^3), 148.7 (C^{12}), 141.6 (C^{17}), 134.9 (C^1), 130.1 (C^5), 129.9 (C^{15}), 123.8 (C^{13}), 119.3 (C^6), 115.8 (C^2), 115.5 (C^{14}), 113.9 (C^4), 110.6 (C^{16}), 55.6 (C^9), 53.0 (2C, C^8), 48.7 (2C, C^7), 44.5 (C^{11}), 26.1 (C^{10}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2828, 2814, 2776, 1704, 1637, 1595, 1541, 1464, 1289, 1257, 1136, 1123, 987, 937, 891, 832, 777, 762, 743, 685, 671, 416 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{19}H_{23}ClN_5O^+$ $[M+H]^+$: 372.1586, gefunden: 372.1591.

Synthese von *N*⁴-(7-Chlorquinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethylpentan-1,4-diamin (**206**)



Zu einer Lösung aus Chloroquin Diphosphat (516 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in 1 mL H₂O_{dest.} wurde bei 0 °C sukzessiv NaOH-Mikrogranulat (264 mg, 6.60 mmol, 6.6 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 min gerührt. Anschließend wurde viermal mit je 2 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Verbindung **210** in einer Ausbeute von 96 % d. Th. (294 mg, 960 µmol) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f: 0.13 (EtOAc, 2 % Et₃N)

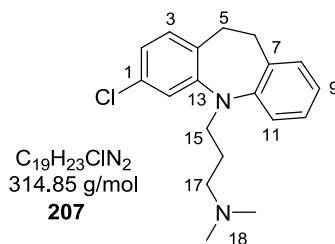
T_M: 90.8 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.50 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, H⁷), 7.93 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H⁹), 7.66 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, H³), 7.33 (dd, ³J = 9.0, ⁴J = 2.2 Hz, 1H, H²), 6.41 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, H⁶), 5.29 (d, ³J = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.70 (sept, ³J = 6.4 Hz, 1H, H¹⁰), 2.52 (q, ³J = 7.2 Hz, 4H, H¹⁴), 2.44 (t, ³J = 6.9 Hz, 2H, H¹³), 1.65 (m, 4H, H^{11,12}), 1.30 (d, ³J = 6.4 Hz, 3H, H¹⁶), 1.00 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, H¹⁵) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 151.9 (C⁷), 149.4 (2C, C^{5,8}), 134.9 (C¹), 128.7 (C⁹), 125.2 (C²), 121.7 (C³), 117.5 (C⁴), 99.3 (C⁶), 52.6 (C¹³), 48.5 (C¹⁰), 46.9 (2C, C¹⁴), 34.4 (C¹¹), 23.6 (C¹²), 20.4 (C¹⁶), 11.0 (2C, C¹⁵) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3236, 3072, 2964, 2923, 2802, 1611, 1571, 1544, 1491, 1452, 1426, 1368, 1327, 1281, 1255, 1217, 1194, 1151, 1129, 1080, 1035, 933, 873, 853, 822, 799, 782, 769, 646, 622, 602, 501, 423 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₉H₂₄ClN₂⁺ [M+H]⁺: 315.1622, gefunden: 315.1623.

Synthese von 3-(3-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin (207)


Zu einer Lösung aus Chlomipramin Hydrochlorid (351 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in 2.5 mL $H_2O_{\text{dest.}}$ wurden bei Raumtemperatur 2.5 mL $NaOH_{\text{aq.}}$ (0.42 M, 1.05 Äq.) zutropft und das Reaktionsgemisch 20 min gerührt. Anschließend wurde dreimal mit je 5.0 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Verbindung **207** in quantitativer Ausbeute (314 mg, 999 μmol) als farbloser Feststoff erhalten.

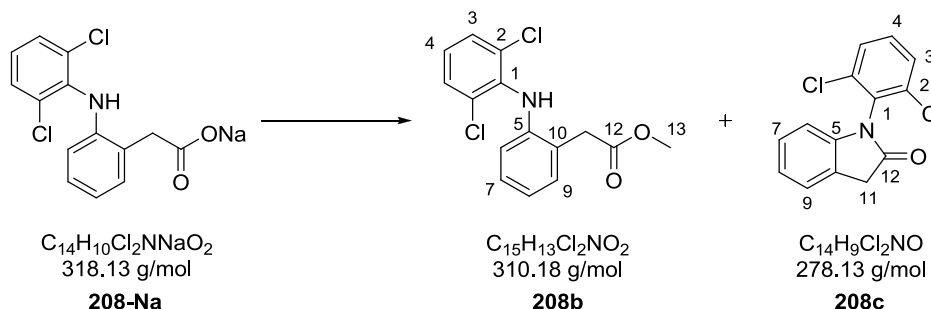
R_f: 0.29 (DE/PE, 1:1 v/v)

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.14 (m, 1H, H¹⁰), 7.11 (m, 1H, H⁸), 7.09 (dd, ³*J* = 7.9, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1H, H¹¹), 7.06 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H, H¹⁴), 6.98 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H³), 6.96 (m, 1H, H⁹), 6.86 (dd, ³*J* = 8.1, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H, H²), 3.74 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H¹⁵), 3.12 (m, 4H, H^{5,6}), 2.33 (t, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H¹⁷), 2.18 (s, 6H, H¹⁸), 1.71 (quin, ³*J* = 7.2 Hz, 2H, H¹⁶) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.2 (C¹³), 148.1 (C¹²), 135.2 (C⁷), 131.7 – 131.6 (2C, C^{1,4}), 131.3 (C³), 129.5 (C⁸), 126.7 (C¹⁰), 123.4 (C⁹), 122.1 (C²), 120.7 (C¹¹), 120.0 (C¹⁴), 57.7 (C¹⁷), 49.1 (C¹⁵), 45.7 (2C, C¹⁸), 32.3 (C⁵), 31.7 (C⁶), 26.3 (C¹⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3023, 2940, 2918, 2854, 2814, 2763, 1582, 1562, 1483, 1458, 1406, 1281, 1253, 1226, 1152, 1126, 1098, 1062, 1039, 939, 929, 858, 807, 748, 459 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{19}H_{24}ClN_2^+$ [M+H]⁺: 315.1622, gefunden: 315.1623.

Synthese von 2-(2-((2,6-Dichlorphenyl)amino)phenyl)essigsäuremethylester (208b) & 1-(2,6-Dichlorphenyl)indolin-2-on (208c)


Unter Ar-Atmosphäre wurde Diclofenac Natriumsalz **208-Na** (6.36 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL Methanol vorgelegt und anschließend mit *p*-Toluolsulfonsäure (10.3 g, 60.0 mmol, 3.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 50 mL NH_4Cl -Lsg._{satt} verdünnt. Danach wurde dreimal mit je 25 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Ethylacetat, 10:1 > 5:1 > 3:1 v/v) konnten 40 % d. Th. (2.33 g, 7.87 mmol) von Verbindung **208b** und 58 % d. Th. (3.15 g, 11.3 mmol) von Verbindung **208c** als farblose, kristalline Feststoffe erhalten werden.

R_f : 0.95 (**208b**), 0.62 (**208c**) (DE/PE, 1:1 v/v)

T_M : 97.7 (**208b**); 128.2 (**208c**) °C

Verbindung 208b:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35 (d, 3J = 8.0 Hz, 2H, H^3), 7.24 (m, 1H, H^9), 7.13 (t, 3J = 7.8 Hz, 1H, H^7), 6.98 (m, 2H, $H^{4,8}$), 6.55 (d, 3J = 7.8 Hz, 1H, H^6), 3.82 (s, 2H, H^{11}), 3.76 (s, 3H, H^{13}) ppm.

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.8 (C^{12}), 142.8 (C^5), 137.9 (C^1), 131.0 (C^9), 129.7 (2C, C^2), 129.0 (2C, C^3), 128.1 (C^7), 124.2 (C^4), 124.2 (C^{10}), 122.1 (C^8), 118.3 (C^6), 52.6 (C^{13}), 38.6 (C^{11}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3351, 2975, 1735, 1587, 1565, 1505, 1449, 1416, 1294, 1280, 1261, 1235, 1192, 1171, 1146, 1095, 1011, 841, 780, 749, 714, 659, 637, 603, 567, 530, 507, 478, 451, 403 cm^{-1} .

GC-MS (DB-50_S_NEU, 7.259 min): m/z = 311 (23 %), 309 (35 %), 244 (14 %), 242 (39 %), 216 (35 %), 215 (27 %), 214 (100 %), 179 (14 %), 151 (9 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{15}H_{14}Cl_2NO_2^+$ $[M+H]^+$: 310.0396, gefunden: 310.0397.

Verbindung 208c:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, H³), 7.37 (m, 2H, H^{4,9}), 7.21 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁷), 7.10 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁸), 6.40 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H⁶), 3.78 (s, 2H, H¹¹) ppm.

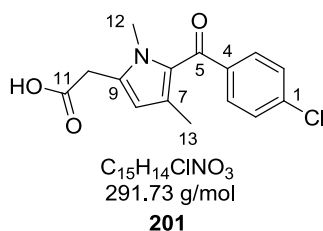
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (C¹²), 143.4 (C⁵), 135.6 (2C, C²), 130.9 (C⁴), 130.6 (C¹), 129.1 (2C, C³), 128.0 (C⁷), 124.9 (C⁹), 124.4 (C¹⁰), 123.2 (C⁸), 109.2 (C⁶), 35.8 (C¹¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089, 2949, 2914, 1730, 1612, 1488, 1455, 1435, 1238, 1169, 782, 748 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 7.177 min): m/z = 279 (39 %), 278 (11 %), 277 (61 %), 244 (23 %), 243 (12 %), 242 (70 %), 216 (33 %), 215 (17 %), 214 (100 %), 179 (27 %), 178 (17 %), 11 %), 151 (12 %), 107 (12 %), 89 (14 %), 78 (8 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₁₀Cl₂NO⁺ [M+H]⁺: 278.0134, gefunden: 278.0140.

Synthese von 2-(5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)essigsäure (201)



Zomepirac Natriumsalz **201-Na** (2 x H₂O) (472 mg, 1.35 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 7.5 mL H₂O_{dest.} gelöst und anschließend tropfenweise mit 1.7 mL HCl_{aq.} (1 M, 1.1 Äq.) versetzt. Nach zehnmütigem Rühren wurde die Reaktionsmischung viermal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach abschließender Filtration und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 70 % d. Th. (275 mg, 943 μ mol) des gewünschten Produkts als hellgelber, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f: 0.55 (DE/PE, 1:1 v/v + 2 % AcOH)

T_M: 178 °C

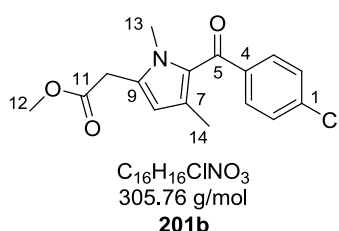
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.61 (br, 1H, OH), 7.61 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H³), 7.56 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H²), 5.94 (s, 1H, H⁸), 3.71 (s, 2H, H¹⁰), 3.63 (s, 3H, H¹²), 1.65 (s, 3H, H¹³) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 185.1$ (C^5), 170.9 (C^{11}), 139.5 (C^4), 136.3 (C^1), 134.9 (C^7), 130.4 (2C, C^3), 128.7 (C^9), 128.6 (2C, C^2), 127.9 (C^6), 112.3 (C^8), 32.8 (C^{12}), 32.1 (C^{10}), 14.1 (C^{13}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2915, 2847, 1722, 1698, 1606, 1566, 1481, 1399, 1382, 1274, 1216, 1162, 1134, 1090, 946, 930, 895, 850, 826, 816, 761, 751, 699, 665, 520, 483, 408 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 292.0735, gefunden: 292.0737.

Synthese von 2-(5-(4-Chlorbenzoyl)-1,4-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)essigsäuremethylester (201b)



Zu einer Lösung aus Zomepirac Natriumsalz **201-Na** (2 x H_2O) (314 mg, 900 μmol , 1.0 Äq.) in 3.1 mL Methanol wurde unter Ar -Atmosphäre *p*-Toluolsulfonsäure (207 mg, 1.20 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch bei 60 °C 1.5 h erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das ausgefallene Produkt filtriert und mit kaltem $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ gewaschen. Es wurde in einer Ausbeute von 83 % d. Th. (227 mg, 742 μmol) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

R_f: 0.69 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 132.7 °C

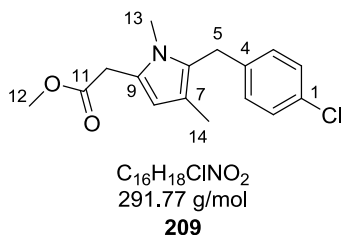
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (d, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H^3), 7.41 (d, $^3J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H, H^2), 5.93 (s, 1H, H^8), 3.75 (s, 3H, H^{13}), 3.74 (s, 3H, H^{12}), 3.66 (s, 2H, H^{10}), 1.75 (s, 3H, H^{14}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 186.6$ (C^5), 170.0 (C^{11}), 139.4 (C^1), 138.0 (C^7), 133.1 (C^4), 130.7 (2C, C^2), 129.9 (C^6), 129.2 (C^9), 128.8 (2C, C^3), 112.6 (C^8), 52.6 (C^{12}), 33.7 (C^{13}), 33.2 (C^{10}), 14.6 (C^{14}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3079, 3052, 2997, 2947, 1733, 1609, 1384, 1196, 1173, 1084, 944, 857, 820, 802, 760, 743, 524, 484, 406 \text{ cm}^{-1}$.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 8.203 min): $m/z = 307$ (17 %), 306 (19 %), 305 (49 %), 304 (32 %), 248 (33 %), 247 (16 %), 246 (100 %), 210 (5 %), 139 (11 %), 111 (8 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 306.0891, gefunden: 306.0891.

Synthese von 2-(5-(4-Chlorbenzyl)-1,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)essigsäuremethylester (209)


Zu einer Lösung aus Zomepirac Methylester **201b** (30.6 mg, 100 μ mol, 1.0 Äq.) in 250 μ L THF wurde unter Ar-Atmosphäre bei Raumtemperatur über 5 min Boran-Dimethylsulfid-Komplex (250 μ L, 250 μ mol, 2.5 Äq. [1.0 M in Dichlormethan]) vorsichtig zugetropft und das Reaktionsgemisch 7 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 μ L MeOH gestoppt und noch 30 min gerührt. Daraufhin wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1 v/v) gereinigt. Die Zielverbindung wurde in einer Ausbeute von 82 % d. Th. (22.9 mg, 82.4 μ mol) als gelbes Öl erhalten.

R_f: 0.85 (EE/PE, 1:3 v/v)

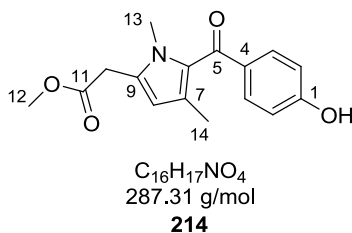
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H³), 6.99 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, H²), 5.91 (s, 1H, H⁸), 3.90 (s, 2H, H⁵), 3.69 (s, 3H, H¹²), 3.59 (s, 2H, H¹⁰), 3.24 (s, 3H, H¹³), 2.05 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C¹¹), 138.5 (C⁴), 131.9 (C¹), 129.3 (2C, C³), 128.7 (2C, C²), 127.3 (C⁹), 123.6 (C⁶), 115.6 (C⁷), 109.3 (C⁸), 52.3 (C¹²), 32.9 (C¹³), 30.9 (C⁵), 29.9 (C¹⁰), 11.4 (C¹⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2949, 2917, 1735, 1488, 1453, 1434, 1403, 1348, 1327, 1260, 1195, 1167, 1089, 832, 801, 748, 660, 633, 483, 430 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₁₉ClNO₂⁺ [M+H]⁺: 292.1098, gefunden: 292.1099.

Synthese von **2-(5-(4-Hydroxybenzoyl)-1,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)essigsäuremethylester (214)**



AAV-8: Reaktionsdauer: 30 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:1 v/v; Ausbeute: 218 mg (759 μ mol), 76 % der Theorie (81 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgelber Feststoff.

R_f: 0.25 (DE/PE, 2:1 v/v)

T_M: 163.9 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H³), 6.85 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H, H²), 5.94 (s, 1H, H⁸), 3.75 (s, 3H, H¹³), 3.69 (s, 3H, H¹²), 3.66 (s, 2H, H¹⁰), 1.80 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 187.6 (C⁵), 170.4 (C¹¹), 160.1 (C¹), 132.9 (C⁴), 132.4 (C⁹), 132.1 (2C, C³), 130.4 (C⁶), 128.5 (C⁷), 115.4 (2C, C²), 112.3 (C⁸), 52.6 (C¹²), 33.1 (C¹³), 32.8 (C¹⁰), 14.3 (C¹⁴) ppm.

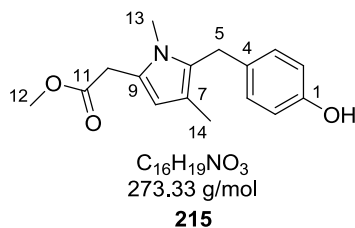
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3372, 2955, 1704, 1610, 1586, 1513, 1477, 1433, 1417, 1387, 1353, 1264, 1156, 1104, 993, 944, 851, 803, 764, 744, 715, 685, 630, 578, 549, 517, 549, 517, 384 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 10.261 min): m/z = 287 (46 %), 286 (31 %), 229 (17 %), 228 (100 %), 225 (8 %), 208 (11 %), 207 (37 %), 121 (15 %), 108 (11 %), 93 (8 %), 65 (12 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₁₆NO₄⁻ [M-H]⁻: 286.1084, gefunden: 286.1109.

EA: berechnet für C₁₆H₁₇NO₄: C: 66.89 %, H: 5.96 %, N: 4.88 %, O: 22.27 %; gefunden: C: 66.63 %, H: 5.95 %, N: 4.72 %, O: 22.34 %.

Synthese von **2-(5-(4-Hydroxybenzoyl)-1,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)essigsäuremethylester (215)**



AAV-10: Ansatzgröße: 101 mg (346 μ mol) **209**, 262 mg (1.03 mmol) Dibor, 101 mg (1.03 mmol) KOAc, 6.00 mg (10.3 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 10.0 mg (20.4 μ mol) XPhos, 202 mg (1.72 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 17 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 67.9 mg (248 μ mol), 72 % der Theorie; hellgelbes Öl.

R_f: 0.27 (EE/PE, 1:10 v/v)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.91 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H³), 6.71 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H²), 5.89 (s, 1H, H⁸), 3.85 (s, 2H, H⁵), 3.69 (s, 3H, H¹²), 3.59 (s, 2H, H¹⁰), 3.24 (s, 3H, H¹³), 2.05 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

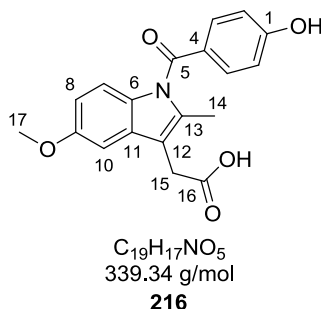
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C¹¹), 154.1 (C¹), 131.9 (C⁴), 129.1 (2C, C³), 128.3 (C⁶), 123.2 (C⁹), 115.5 (2C, C²), 115.2 (C⁷), 109.2 (C⁸), 52.3 (C¹²), 32.9 (C¹⁰), 30.9 (C¹³), 29.7 (C⁵), 11.4 (C¹⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3428, 2951, 2917, 2860, 1719, 1622, 1592, 1510, 1434, 1331, 1263, 1199, 1167, 1100, 997, 829, 789, 605, 530, 502, 387 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 7.403 min): m/z = 274 (6 %), 273 (32 %), 215 (17 %), 214 (100 %), 199 (5 %), 107 (6 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₆H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 274.1438, gefunden: 274.1438.

Synthese von 2-(1-(4-Hydroxybenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)essigsäure (216)



AAV-9: Ansatzgröße: 762 mg (3.00 mmol) Dibor; Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: DE/PE, 3:1 v/v + 2 % AcOH; Ausbeute: 241 mg (710 μ mol), 71 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.56 (DE/PE, 3:1 v/v + 2 % AcOH)

T_M: 183 °C

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 7.58 (d, ³*J* = 8.7 Hz, 2H, H³), 6.99 (d, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, H¹⁰), 6.89 (m, 3H, H^{2,7}), 6.64 (dd, ³*J* = 9.0, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, H⁸), 3.79 (s, 3H, H¹⁷), 3.68 (s, 2H, H¹⁵), 2.33 (s, 3H, H¹⁴) ppm.

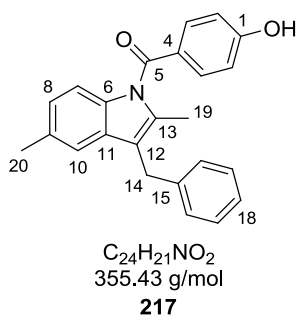
¹³C-NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 175.2 (C¹⁶), 170.9 (C⁵), 163.9 (C¹), 157.2 (C⁹), 136.9 (C¹³), 133.7 (2C, C³), 132.6 (C⁶), 131.8 (C¹¹), 127.4 (C⁴), 116.5 (2C, C²), 115.5 (C⁷), 113.4 (C¹²), 112.4 (C⁸), 102.1 (C¹⁰), 56.1 (C¹⁷), 30.6 (C¹⁵), 13.1 (C¹⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3349, 3046, 1670, 1669, 1607, 1585, 1513, 1465, 1416, 1390, 1373, 1354, 1315, 1278, 1211, 1169, 1142, 1072, 1028, 927, 890, 841, 802, 763, 659, 607, 589, 508, 432, 384 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₉H₁₈NO₅⁺ [M+H]⁺: 340.1179, gefunden: 340.1202.

EA: berechnet für C₁₉H₁₇NO₅: C: 67.25 %, H: 5.05 %, N: 4.13 %, O: 23.57 %; gefunden: C: 66.36 %, H: 5.15 %, N: 3.87 %, O: 23.56 %.

Synthese von (3-Benzyl-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-yl)(4-hydroxyphenyl)methanon (**217**)



AAV-9: Ansatzgröße: 56.1 mg (150 μ mol) **213**, 114 mg (450 μ mol) Dibor, 44.2 mg (450 μ mol) KOAc, 2.60 mg (4.50 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 5.10 mg (10.8 μ mol, 7.2 mol%) PCy₃, 87.0 mg (743 μ mol) NMO; Reaktionsdauer: 25 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 41.8 mg (117 μ mol), 78 % der Theorie; farbloser, kristalliner Feststoff.

R_f: 0.33 (EE/PE, 1:5 v/v)

T_M: 211.8 °C

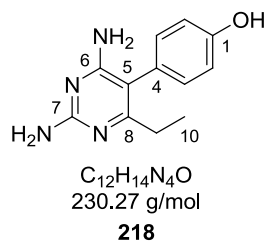
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.55 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H³), 7.25 (m, 5H, H^{10,16,17}), 7.16 (m, 1H, H¹⁸), 6.90 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, H²), 6.81 (m, 2H, H^{7,8}), 4.03 (s, 2H, H¹⁴), 2.34 (s, 3H, H¹⁹), 2.28 (s, 3H, H²⁰) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 168.5 (C⁵), 162.5 (C¹), 140.5 (C¹⁵), 134.4 (C⁶), 133.8 (C¹³), 132.4 (2C, C³), 130.6 (C⁹), 129.4 (C¹¹), 128.4 (2C, C¹⁶), 128.1 (2C, C¹⁷), 125.8 (C¹⁸), 125.1 (C⁴), 123.7 (C⁸), 118.2 (C¹⁰), 116.6 (C¹²), 115.6 (2C, C²), 112.9 (C⁷), 29.1 (C¹⁴), 20.9 (C²⁰), 12.6 (C¹⁹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3178, 3021, 2920, 1639, 1604, 1581, 1514, 1493, 1472, 1434, 1368, 1317, 1297, 1283, 1255, 1213, 1170, 1152, 1103, 1064, 1029, 962, 944, 926, 870, 843, 804, 761, 738, 694, 671, 578, 434 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₄H₂₂NO₂⁺ [M+H]⁺: 356.1645, gefunden: 356.1664.

Synthese von 4-(2,4-Diamino-6-ethylpyrimidin-5-yl)phenol (218)



AAV-10: Ansatzgröße: 62.6 mg (250 μ mol) Pyrimethamin, 191 mg (750 μ mol) Dibor, 73.6 mg (750 μ mol) KOAc, 4.30 mg (7.50 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 7.10 mg (15.0 μ mol, 6 mol%) XPhos, 147 mg (1.25 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 27 h.

Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wurde mit 2 mL H₂O_{dest.} verdünnt und dann mit 3 mL HCl_{aq.} (1N) angesäuert. Anschließend wurde viermal mit je 4 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 2 mL NaOH_{aq.} (2N) versetzt und dann fünfmal mit je 4 mL EtOAc extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde noch zweimal mit je 5 mL heißem Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 45.9 mg (199 μ mol), 80 % der Theorie; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.19 (DCM/MeOH, 95:5 v/v)

T_M: 222.6 °C

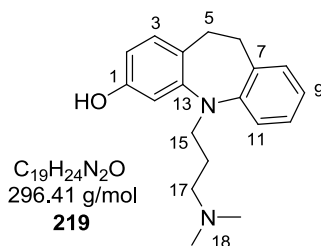
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 7.03 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H³), 6.88 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H, H²), 2.24 (q, ³*J* = 7.6 Hz, 2H, H⁸), 1.03 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 3H, H⁹) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 168.4 (C⁸), 164.7 (C⁶), 162.8 (C⁷), 158.4 (C¹), 132.8 (2C, C³), 126.6 (C⁴), 117.1 (2C, C²), 109.1 (C⁵), 28.6 (C⁹), 13.8 (C¹⁰) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3446, 3384, 3309, 3098, 2976, 1636, 1606, 1558, 1510, 1434, 1366, 1258, 1229, 1169, 1100, 992, 835, 812, 747, 728, 560, 525, 418, 398, 383 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 7.471 min): *m/z* = 231 (8 %), 230 (55 %), 229 (100 %), 214 (8 %), 201 (11 %).

HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₅N₄O⁺ [M+H]⁺: 231.1240, gefunden: 231.1245.

Synthese von 5-(3-Dimethylamino)propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-3-ol (219)


AAV-10: Ansatzgröße: 79.1 mg (250 μ mol) Chlomipramin, 191 mg (750 μ mol) Dibor, 73.6 mg (750 μ mol) KOAc, 4.30 mg (7.50 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 7.10 mg (15.0 μ mol, 6 mol%) XPhos, 147 mg (1.25 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 23 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH, 95:5 v/v; Ausbeute: 54.0 mg (182 μ mol), 73 % der Theorie; hellgelber, hygroskopischer Feststoff.

R_f: 0.30 (DCM + 5 % MeOH)

T_M: 158.8 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (m, 2H, H^{8,10}), 6.95 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H¹¹), 6.91 (t, ³J = 7.3 Hz, 1H, H⁹), 6.85 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H³), 6.56 (s, 1H, H¹⁴), 6.36 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H²), 3.66 (t, ³J = 6.6 Hz, 2H, H¹⁵), 3.10 (m, 2H, H⁶), 3.03 (m, 2H, H⁵), 2.49 (t, ³J = 7.4 Hz, 2H, H¹⁷), 2.24 (s, 6H, H¹⁸), 1.80 (quin, ³J = 6.6 Hz, 2H, H¹⁶) ppm.

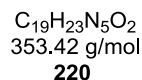
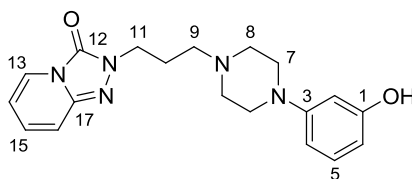
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C¹), 148.4 (C¹²), 148.3 (C¹³), 135.0 (C⁷), 130.8 (C³), 129.6 (C⁸), 126.4 (C¹⁰), 124.1 (C⁴), 122.9 (C⁹), 120.1 (C¹¹), 109.9 (C²), 107.1 (C¹⁴), 77.2 (C¹⁷), 57.0 (C¹⁵), 44.3 (2C, C¹⁸), 32.3 (C⁶), 31.7 (C⁵), 24.7 (C¹⁶) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2937, 2903, 2819, 1593, 1508, 1488, 1454, 1381, 1305, 1249, 1231, 1196, 1153, 1123, 1107, 1081, 1061, 992, 835, 817, 760, 747, 446 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 8.109 min): m/z = 296 (30 %), 252 (17 %), 251 (97 %), 250 (100 %), 236 (20 %), 224 (24 %), 222 (15 %), 211 (41 %), 210 (32 %), 209 (36 %), 180 (12 %), 146 (12 %), 130 (14 %), 85 (47 %), 58 (80 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₅N₂O⁺ [M+H]⁺: 297.1961, gefunden: 297.1966.

Synthese von 2-(3-(4-(3-Hydroxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-3(2H)-on (220)



AAV-10: Ansatzgröße: 186 mg (500 μ mol) Trazodon, 381 mg (1.50 mmol) Dibor, 147 mg (1.50 mmol) KOAc, 8.60 mg (15.0 μ mol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 14.3 mg (30.0 μ mol, 6 mol%) XPhos, 293 mg (5.00 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 23.5 h; Säulenchromatographie: DCM/MeOH, 95:5 v/v; Ausbeute: 126 mg (357 μ mol), 71 % der Theorie; farbloser Feststoff.

R_f: 0.20 (DCM/MeOH, 95:5 v/v)

T_M: 117.2 °C

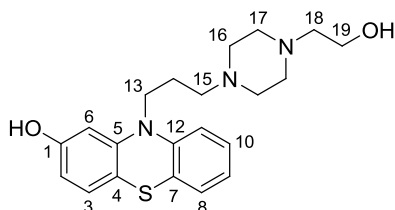
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H, H¹³), 7.08 (m, 2H, H^{14,15}), 7.06 (t, ³J = 8.0 Hz, 1H, H⁵), 6.50 (ddd, ³J = 7.1, ⁴J = 4.9, ⁵J = 2.5 Hz, 1H, H¹⁶), 6.43 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, H⁴), 6.34 (m, 2H, H^{2,6}), 4.09 (t, ³J = 7.0 Hz, 2H, H¹¹), 3.10 (m, 4H, H⁷), 2.57 (m, 4H, H⁸), 2.50 (t, ³J = 7.1 Hz, 2H, H⁹), 2.07 (quin, ³J = 7.1 Hz, 2H, H¹⁰) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (C¹), 152.8 (C³), 148.8 (C¹²), 141.7 (C¹⁷), 130.1 (C⁵), 130.0 (C¹⁵), 123.9 (C¹³), 115.5 (C¹⁴), 110.9 (C¹⁶), 108.4 (C⁴), 107.0 (C⁶), 103.4 (C²) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3330, 2919, 2826, 1683, 1643, 1618, 1575, 1544, 1501, 1444, 1348, 1334, 1271, 1199, 998, 758, 748, 741, 683, 421 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₉H₂₄N₅O₂⁺ [M+H]⁺: 354.1925, gefunden: 354.1932.

Synthese von 10-(3-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)propyl)-10*H*-phenothiazin-2-ol
(221)



C₂₁H₂₇N₃O₂S
385.52 g/mol

221

AAV-10: Ansatzgröße: 202 mg (500 µmol) Perphenazin, 381 mg (1.50 mmol) Dibor, 147 mg (1.50 mmol) KOAc, 8.60 mg (15.0 µmol, 3 mol%) Pd(dba)₂, 14.3 mg (30.0 µmol, 6 mol%) XPhos, 293 mg (5.00 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 24 h;

Aufarbeitung: Die Reaktionslösung wurde mit wenig EtOAc verdünnt, über Watte filtriert und anschließend alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde erneut in wenig EtOAc aufgenommen, dann mit 3 mL HCl_{aq.} (5N) angesäuert und viermal mit je 2 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige mit 3 mL NaOH_{aq.} (5N) versetzt. Anschließend wurde erneut viermal mit je 2 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen. Dann wurde so lange mit *n*-Hexan verdünnt, bis das gewünschte Produkt ausfiel. Nach Zentrifugation und Abnahme der überstehenden Lösung wurde das erhaltene Produkt am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 148 mg (384 µmol), 77 % der Theorie; farbloser, schaumartiger Feststoff.

R_f: 0.24 (DCM/MeOH, 95:5 v/v + 2 % Et₃N)

T_M: ab 80 °C Zersetzung.

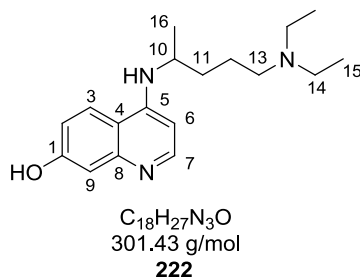
¹H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 7.14 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H¹⁰), 7.08 (dd, ³J = 7.7, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H¹¹), 6.95 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, H⁸), 6.88 (m, 2H, H^{3,9}), 6.46 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, H⁶), 6.39 (dd, ³J = 8.3, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, H²), 3.91 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H, H¹³), 3.64 (t, ³J = 6.1 Hz, 2 H, H¹⁹), 2.50 (t, ³J = 6.1 Hz, 6H, H^{15,16,17,18}), 1.93 (m, 2H, H¹⁴) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 158.8 (C¹), 148.1 (C¹¹), 146.7 (C¹⁰), 128.7 (C³), 128.2 (C⁶), 128.1 (C⁸), 127.6 (C⁵), 123.5 (C⁷), 116.9 (C⁹), 115.7 (C⁴), 110.6 (C²), 105.1 (C¹²), 61.1 (C¹⁸), 59.7 (C¹⁹), 56.5 (C¹⁵), 54.0, 53.7 (2C, C^{16,17}), 46.0 (C¹³), 25.0 (C¹⁴) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2874, 2813, 1580, 1450, 1273, 1190, 1126, 1040, 1005, 984, 837, 802, 748 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.1897, gefunden: 386.1901.

Synthese von 4-((5-(Diethylamin)pentan-2-yl)amin)chinolin-7-ol (222)



AAV-10: Ansatzgröße: 153 mg (480 μmol) Chloroquin, 381 mg (1.50 mmol) Dibor, 147 mg (1.50 mmol) KOAc, 8.60 mg (15.0 μmol , 3 mol%) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, 14.3 mg (30.0 μmol , 6 mol%) XPhos, 293 mg (5.00 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 24 h; Säulenchromatographie: DCM + 2 % MeOH + 2 % Et_3N ; Die Ausbeute konnte auf Grund unbekannter Verunreinigungen nicht bestimmt werden; hellgelber Feststoff.

R_f: 0.19 (DCM + 2 % MeOH + 2 % Et_3N)

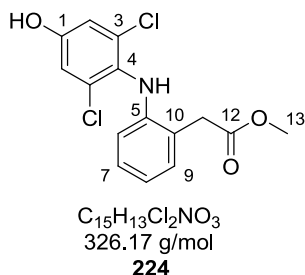
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (d, 3J = 6.4 Hz, 1H, H^7), 7.78 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, H^3), 7.26 (s, 1H, H^9), 6.93 (d, 3J = 9.2 Hz, 1H, H^2), 6.61 (br, 1H, OH), 6.18 (d, 3J = 6.4 Hz, 1H, H^6), 3.70 (m, 1H, H^{10}), 2.56 (q, 3J = 7.1 Hz, 4H, H^{14}), 2.47 (t, 3J = 6.8 Hz, 2H, H^{13}), 1.75 (m, 2H, H^{11}), 1.61 (m, 2H, H^{12}), 1.29 (d, 3J = 6.4 Hz, 3H, H^{16}), 1.00 (t, 3J = 7.2 Hz, 6H, H^{15}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ = 165.0 (C^1), 156.6 (C^7), 142.5 (C^5), 142.2 (C^8), 126.0 (C^3), 120.0 (C^2), 111.3 (C^4), 103.4 (C^9), 98.1 (C^6), 52.9 (C^{13}), 50.7 (C^{10}), 48.3 (2C, C^{14}), 33.8 (C^{11}), 22.3 (C^{12}), 20.3 (C^{16}), 9.3 (2C, C^{15}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3242, 2965, 2928, 2799, 1612, 1576, 1539, 1455, 1377, 1335, 1293, 1234, 1165, 1147, 1114, 1062, 849, 791, 723, 665, 645, 615, 507, 470 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.2227, gefunden: 302.2233.

Synthese von 2-(2-((2,6-Dichlor-4-hydroxyphenyl)amino)phenyl)essigsäuremethylester
(224)



AAV-11: Ansatzgröße: 155 mg (499 μ mol) **208b**, 152 mg (600 μ mol) Dibor, 5.00 mg (7.50 μ mol, 1.5 mol%) [Ir(OMe)(COD)]₂, 4.00 mg (15.0 μ mol, 3 mol%) DtBpy, 176 mg (1.50 mmol) NMO; Reaktionsdauer: 6 h; Säulenchromatographie: EE/PE, 1:5 v/v; Ausbeute: 79.2 mg (244 μ mol), 49 % der Theorie (60 % bezogen auf isoliertes Startmaterial); hellgelber Feststoff.

R_f: 0.20 (EE/PE, 1:10 v/v)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, H⁹), 7.11 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, H⁷), 6.91 (s, 2H, H²), 6.89 (m, 1H, H⁸), 6.42 (m, 2H, H⁶, NH), 5.00 (br, 1H, OH), 3.80 (s, 2H, H¹¹), 3.75 (s, 3H, H¹³) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 173.1 (C¹²), 152.9 (C¹), 143.7 (C⁴), 132.0 (2C, C³), 131.2 (C⁵), 130.4 (C¹⁰), 128.4 (C⁷), 122.5 (C⁶), 121.0 (C⁹), 116.4 (2C, C²), 116.2 (C⁸), 52.7 (C¹³), 38.7 (C¹¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3368, 3314, 3038, 2918, 1699, 1605, 1571, 1500, 1479, 1451, 1435, 1293, 1281, 1252, 1223, 1209, 1150, 1011, 855, 749, 643, 479, 447 cm⁻¹.

GC-MS (DB-50_S_NEU, 8.197 min): m/z = 327 (26 %), 326 (8 %), 325 (38 %), 260 (11 %), 258 (33 %), 233 (11 %), 232 (36 %), 231 (30 %), 230 (100 %), 195 (12 %), 167 (9 %), 166 (9 %).

HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₅H₁₄Cl₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 326.0345, gefunden: 326.0349.

6. Anhang

6.1 Abkürzungen und Akronyme

| | | | |
|----------|--|---------------|---|
| a | Jahr(e) | EDC | 1-Ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimid |
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift | | |
| Abb. | Abbildung | EI | Elektronenstoßionisation |
| Äq. | Äquivalente | ESI | Elektrosprayionisation |
| BDE | Bindungsdissoziationsenergie | <i>et al.</i> | und andere |
| BHT | Butylhydroxytoluol | Et | Ethyl |
| BMS | Borandimethylsulfid | FG | funktionelle Gruppe |
| Bu | Butyl | FT | Fourier-Transformation |
| Bpy | 2,2'-Bipyridin | g | Gramm |
| c | Konzentration | GC | Gaschromatographie |
| COD | 1,5-Cyclooctadien | Gl. | Gleichung |
| Cy | Cyclohexyl | h | Stunde(n) |
| d | Dublett / Tag(e) | HACl | Hydroxylaminhydrochlorid |
| δ | chemische Verschiebung | HAT | Wasserstoffatomtransfer |
| Da | Dalton | HOAt | 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol |
| dba | Dibenzylidenaceton | HOBt | 1-Hydroxybenzotriazol |
| DE | Diethylether | hPa | Hektopascal |
| DC | Dünnschichtchromatographie | HPLC | Hochleistungsflüssigchromatographie |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid | | |
| DCM | Dichlormethan | 8-HQ | 8-Hydroxychinolin |
| DFT | Dichtefunktionaltheorie | HR | high resolution |
| DMAP | 4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)-pyridin | Hz | Hertz |
| DMB | 1,4-Dimethoxybenzol | Ind | Indenyl |
| DMF | Dimethylformamid | IR | Infrarot |
| DMPE | 1,2-Bis(dimethylphosphino)-ethan | IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | J | Joule |
| DNA | Desoxyribonucleinsäure | <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| dppf | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen | K | Gleichgewichtskonstante / Kelvin |
| EE | Essigsäureethylester | <i>k</i> | Geschwindigkeitskonstante |
| | | Kat. | Katalysator |

Anhang

| | | | |
|---------------|--|--------------|-------------------------------------|
| L | Liter | quant. | Quantitativ |
| Lsgm. | Lösungsmittel | r | Reaktionsgeschwindigkeit |
| m | Multipllett | R | allgemeine Gaskonstante |
| <i>m</i> | meta | | / Bestimmtheitsmaß |
| M | Molar | RP | reversed phase |
| <i>m</i> CPBA | <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure | RT | Raumtemperatur |
| Me | Methyl | s | Sekunde(n) / Singulett |
| MeCN | Acetonitril | SET | single electron transfer |
| MeOH | Methanol | SPhos | 2-Dicyclohexylphosphino- |
| MHz | Megahertz | | 2',6'-dimethoxybiphenyl |
| min | Minute(n) | t | Zeit / Triplett / Tonne |
| Mio. | Million | T | Temperatur |
| MRSA | Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> | Tab. TBAB | Tabelle Tetrabutylammoniumbromid |
| MS | Massenspektroskopie | TBAHS | Tetrabutylammonium- |
| MTO | Methyltrioxorhenium | | hydrogensulfat |
| MW | Mikrowelle | TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| N | normal | TBHP | <i>t</i> -Butylhydroperoxid |
| n.b. | nicht bestimmt | TfO | Triflat |
| NHS | <i>N</i> -Hydroxysuccinimid | THF | Tetrahydrofuran |
| nm | Nanometer | TMAO | Trimethylamin- <i>N</i> -oxid |
| NMM | <i>N</i> -Methylmorpholin | TMEDA | Tetramethylethylendiamin |
| NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid | TOF | time of flight |
| NMR | nuclear magnetic resonance | TPAP | Tetrapropylammonium- |
| Npg | Neopentylglycol | | perruthenat |
| NOE | nuclear overhauser effect | Ts | Tosyl |
| NSAID | non-steroidal anti-inflammatory drug | UV ÜM | Ultraviolett Übergangsmetall |
| Nu | Nucleophil | v/v | Volumenanteil |
| Ox. | Oxidation | WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| <i>o</i> | ortho | XPhos | 2-Dicyclohexylphosphino- |
| <i>p</i> | para | | 2',4',6'-triisopropylbiphenyl |
| Ph | Phenyl | | |
| Pin | Pinacol | | |
| ppm | parts per million | | |
| Pr | Propyl | | |
| q | Quadruplett | | |

6.2 Gefahrstoffverzeichnis

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|--|-------------|---------------------|---|
| Aceton | 67-64-1 | GHS02, GHS07 | H225-H319-H336, P210-P261-P305 + P351 + P338 |
| Acetonitril | 75-05-8 | GHS02, GHS07 | H225-H302 + H312 + H332-H319, P210-P280-P305 + P351 + P338 |
| Acetonitril- <i>d</i> ₃ | 2206-26-0 | GHS02, GHS07 | H225-H302 + H312 + H332-H319, P210-P280-P305 + P351 + P338 |
| Acetophenon | 98-86-2 | GHS07 | H302-H319, P305 + P351 + P338 |
| 4-Aminocarbonylphenylboronsäure | 123088-59-5 | GHS07 | H302 |
| 4-Aminophenol | 123-30-8 | GHS07, GHS08, GHS09 | H302 + H332-H341-H410, P273-P281-P501 |
| 4-Aminophenylboronsäurepinacolester | 214360-73-3 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Benzoessäuremethylester | 93-58-3 | GHS07 | H302 |
| 2-Benzofuranylboronsäure | 98437-24-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Benzophenon | 119-61-9 | GHS08, GHS09 | H351-H410, P273-P281-P501 |
| Benzo[<i>b</i>]thien-3-ylboronsäure | 113893-08-6 | - | - |
| 1-Benzothiophen-3(2H)-on | 130-03-0 | - | - |
| 3-(Benzyloxy)phenol | 3769-41-3 | GHS05 | H318, P280-P305 + P351 + P338 |
| 3-(Benzyloxy)phenylboronsäure | 56682-54-1 | - | - |
| Bis(dibenzylidenaceton)palladium (0) | 32005-36-0 | - | - |
| [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium (II) | 72287-26-4 | GHS07 | H315-H319-H335 P261-P305 + P351 + P338 |
| 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen | 12150-46-8 | - | - |
| Bis(pinacolato)dibor | 73183-34-3 | - | - |
| 2-Biphenylboronsäure | 4688-76-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| <i>N</i> -Boc-2-pyrrolboronsäure | 135884-31-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Borandimethylsulfid Komplex | 13292-87-0 | GHS02, GHS05, GHS06 | H225-H260-H301 + H311-H315-H318-H335, P210-P223-P231 + P232-P261-P370 + P378-P422 |
| 1-Brom-4- <i>tert</i> -butylbenzol | 3972-65-4 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 4-Brombenzotrifluorid | 402-43-7 | GHS02, GHS07 | H226-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 3-Bromanisol | 2398-37-0 | - | - |
| 4-Bromacetophenon | 99-90-1 | - GHS07 | - H315-H319-H335, P280G-P305+P351+P338 |
| 4-Bromphenylboronsäure | 5467-74-3 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Bromphenol | 106-41-2 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---|-------------|-----------------------------------|---|
| 3-Bromtoluol | 591-17-3 | GHS02, GHS07 | H226-H302-H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 4-Brombenzoesäuremethylester | 619-42-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-Bromnaphthalin | 580-13-2 | GHS07 | H302-H319, P305 + P351 + P338 |
| 4-Bromindol | 52488-36-5 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| <i>tert</i> -Butylbenzol | 98-06-6 | GHS02, GHS07 | H226-H319, P305 + P351 + P338 |
| <i>tert</i> -Butylhydroperoxid Lösung (5,0 – 6,0 M in Decan) | 75-91-2 | GHS02, GHS05, GHS06, GHS08, GHS09 | H226-H242-H302-H311 + H331-H314-H317-H341-H411, P220-P261-P273-P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4- <i>tert</i> -Butylphenol | 98-54-4 | GHS05, GHS08, GHS09 | H315-H318-H361f-H411, P201-P273-P280-P305 + P351 + P338 + P310-P308 + P313-P501 |
| 3- <i>tert</i> -Butylphenol | 585-34-2 | GHS05 | H314, P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4- <i>tert</i> -Butylphenylboronsäurepinacolester | 214360-66-4 | - | - |
| 4-(Carboxymethyl)phenylboronsäurepinacolester | 797755-07-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Chinolin-4-ylboronsäure | 371764-64-6 | GHS07 | H302-H315-H319-H332-H335, P264-P302+P352-P304+P340, P305+P351+P338-P332+P313-P337+P313-P501 |
| Chinolin-5-ylboronsäure | 355386-94-6 | GHS07 | H302-H315-H319-H332-H335 P264-P302+P352-P304+P340-P305+P351+P338-P332+P313-P337+P313-P501 |
| 4-Chlorbenzaldehyd | 104-88-1 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 3-Chlorbenzoesäure | 535-80-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Chlorbenzol | 108-90-7 | GHS02, GHS07, GHS09 | H226-H302 + H332-H315-H411, P273 |
| 4-Chlorbenzonnitril | 623-03-0 | GHS07 | H302 + H332-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Chlorbenzylalkohol | 873-76-7 | - | - |
| 2-Chlorchinolin | 612-62-4 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-Chlor-1,3-dimethylbenzol | 6781-98-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Chlor-3,5-dimethylphenol | 88-04-0 | GHS07 | H302-H315-H317-H319, P280-P305 + P351 + P338 |
| 1-Chlor-4-fluorbenzol | 352-33-0 | GHS02, GHS07 | H226-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 3-Chlor-4-fluorphenol | 2613-23-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 5-Chlor-2-fluorphenol | 186589-76-4 | GHS07 | H302 |
| 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure | 144432-85-9 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 5-Chlor-2-fluorphenylboronsäure | 352535-83-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 5-Chlorindol | 17422-32-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---|-------------|---------------------|---|
| 6-Chlorindol | 17422-33-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 1-Chlor-4-nitrobenzol | 100-00-5 | GHS06, GHS08, GHS09 | H301-H311-H331-H341-H351-H373-H411, P261-P273-P280-P301 + P310-P311 |
| Chloroform | 67-66-3 | GHS06, GHS08 | H302-H315-H319-H331-H336-H351-H361d-H372, P261-P281-P305 + P351 + P338-P311 |
| Chloroform- <i>d</i> ₁ | 865-49-6 | GHS06, GHS08 | H302-H315-H319-H331-H351-H361-H372 P261-P281-P305 + P351 + P338-P311 |
| Chloroquinphosphat | 50-63-5 | GHS07 | H302 |
| 4-Chlorphenol | 106-48-9 | GHS07 | H302 + H312 + H332-H413, P261-P280-P301 + P312 + P330-P302 + P352 + P312-P304 + P340 + P312 |
| 3-Chlorphenol | 108-43-0 | GHS07, GHS09 | H302-H312-H332-H411 P273-P302+P352 |
| 2-Chlorphenol | 95-57-8 | GHS07, GHS09 | H302 + H312 + H332-H411, P273-P280 |
| 4-Chlorphenylboronsäure | 1679-18-1 | GHS07 | H302 + H312 + H332, P280 |
| 4-Chlorphenylboronsäure-pinacolester | 195062-61-4 | GHS07 | H302-H413, P261-P305+P351+P338-P302+P352-P321-P405-P501 |
| 3-Chlorphenylboronsäure | 63503-60-6 | GHS07 | H302-H312-H332, P280 |
| 5-Cyano-2-fluorphenylboronsäure | 468718-30-1 | GHS07 | H302-H312-H332-H315-H319-H335 P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 2-Chlortoluol | 95-49-8 | GHS02, GHS07, GHS09 | H226-H332-H411, P273 |
| 4-Chlorphenylboronsäure-pinacolester | 195062-61-4 | GHS07 | H302-H413 |
| 2-Chlor-5-phenylthiazol | 329794-40-3 | - | - |
| 2-Chlorphenylboronsäureneopentylglycolester | 346656-42-6 | - | - |
| 2-Chlorpyrimidin | 1722-12-9 | GHS06 | H301-H319, P301 + P310-P305 + P351 + P338 |
| 4-Chlorpyridin-hydrochlorid | 7379-35-3 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-Chlorphenylboronsäure | 3900-89-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Clomipraminhydrochlorid | 17321-77-6 | GHS07 | H302 + H312 + H332-H315-H319-H335 P261-P280-P305 + P351 + P338 |
| 4-Cyanophenol | 767-00-0 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Cyanophenylboronsäure-pinacolester | 171364-82-2 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| (1,5-Cyclooctadien)-(methoxy)iridium(I) Dimer | 12148-71-9 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Diclofenac Natriumsalz | 15307-79-6 | GHS06 | H301-H361, P281-P301+P310-P308+P313-P321-P405-P501A |
| Dichlormethan | 75-09-2 | GHS07, GHS08 | H315-H319-H335-H336-H351-H373 P261-P281-P305 + P351 + P338 |
| 3,5-Dichlorphenylboronsäure | 67492-50-6 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl | 564483-18-7 | - | - |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---|-------------|----------------------------|---|
| Diethylether | 60-29-7 | GHS02, GHS07 | H224-H302-H336 , P210-P261 |
| Dimethylsulfoxid- <i>d</i> ₆ | 2206-27-1 | - | - |
| Dimethylsulfoxid | 67-68-5 | - | - |
| 2,3-Dimethyl-2,3-butandiol | 76-09-5 | GHS02, GHS07 | H228-H315, P210 |
| 4-(Dimethylcarbamoyl)-phenylboronsäure | 405520-68-5 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| <i>N,N</i> -Dimethyldecylamin | 1120-24-7 | GHS07 | H302-H315 |
| Dimethylformamid | 68-12-2 | GHS02, GHS07, GHS08 | H226-H312 + H332-H319-H360D P201-P280-P305 + P351 + P338-P308 + P313 |
| <i>N,N</i> -Dimethyloctylamin | 7378-99-6 | GHS05, GHS06 | H301-H315-H318-H335 P261-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338 |
| 2,6-Dimethylphenylboronsäure | 100379-00-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol | 126-30-7 | GHS05 | H318, P280-P305 + P351 + P338 |
| 2,6-Dimethylphenol | 576-26-1 | GHS05, GHS06, GHS09 | H301-H311-H314-H411, P273-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310 |
| (2,5-Difluor-4-methoxyphenyl)boronsäure | 897958-93-9 | - | - |
| 1,4-Dioxan | 123-91-1 | GHS02, GHS07, GHS08 | H225-H319-H335-H351 P210-P261-P281-P305 + P351 + P338 |
| 4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl | 72914-19-3 | GHS07 | H315-H319-H335 P261-P305 + P351 + P338 |
| Ethanol | 64-17-5 | GHS02 | H225 ; P210 |
| 2-Ethoxy-6-fluorphenylboronsäure | 957062-68-9 | - | - |
| Ethylacetat | 141-78-6 | GHS02, GHS07 | H225-H319-H336, P210-P261-P305 + P351 + P338 |
| Ethylchlorformiat | 541-41-3 | GHS02, GHS05, GHS06, GHS09 | H225-H301-H314-H330-H400, P210-P260-P273-P280-P284-P301 + P310 |
| Ethylheptanoat | 106-30-9 | - | - |
| Ethylhexanoat | 123-66-0 | GHS02, GHS07 | H226-H315-H319-H335 P261-P305 + P351 + P338 |
| Ethylpentanoat | 539-82-2 | GHS02 | H226 |
| 4-Fluorbenzoesäuremethylester | 403-33-8 | GHS05, GHS07 | H302-H315-H318-H335 P261-P280-P305 + P351 + P338 |
| (5-Fluor-6-methoxy-pyridin-3-yl)-boronsäure | 856250-60-7 | - | - |
| 4-Fluorphenol | 371-41-5 | GHS07 | H302-H312-H315-H319-H332-H335 P261-P280-P305 + P351 + P338 |
| 4-Fluorphenylboronsäure | 1765-93-1 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P280-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338-P337 + P313 |
| 4-Fluorphenylboronsäurepinacolester | 214360-58-4 | GHS07 | H302 |
| 4-Formylphenylboronsäure | 87199-17-5 | GHS05, GHS07 | H314-H317, P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 3-Furanboronsäurepinacolester | 248924-59-6 | - | - |
| <i>n</i> -Hexan | 110-54-3 | GHS02, GHS07, GHS08, GHS09 | H225-H304-H315-H336-H361f-H373-H411, P201-P210-P273-P301 + P310-P308 + P313-P331 |
| Hydrochinon | 123-31-9 | GHS05, GHS07, GHS08, GHS09 | H302-H317-H318-H341-H351-H410 P201-P273-P280-P305 + P351 + P338 + P310-P308 + P313 |
| 4-Hydroxyacetonphenon | 99-93-4 | GHS07 | H302 |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|--|-------------|----------------------------|---|
| 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol | 39968-33-7 | GHS02, GHS05, GHS07, GHS08 | H226-H302 + H312 + H332-H318-H360D, P201-P280-P305 + P351 + P338-P308 + P313 |
| 4-Hydroxybenzaldehyd | 123-08-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Hydroxybenzamid | 619-57-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-Hydroxybenzoesäuremethylester | 119-36-8 | GHS07 | H302 |
| 4-Hydroxybenzoesäuremethylester | 99-76-3 | GHS07 | H315-H319-H335-H412 P261-P305+P351+P338+P273 |
| 2-Hydroxybenzoesäure | 69-72-7 | GHS05, GHS07 | H302-H318, P280-P305 + P351 + P338 |
| 2-Hydroxybenzylalkohol | 90-01-7 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat | 123333-53-9 | GHS02 | H228, P210 |
| 8-Hydroxychinolin | 148-24-3 | GHS07 | H302 |
| 5-Hydroxychinolin | 578-67-6 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Hydroxychinolin | 611-36-9 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Hydroxy-N,N-dimethylbenzamid | 20876-99-7 | GHS07 | H302-H319, P305 + P351 + P338 |
| 4-Hydroxyindol | 2380-94-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Hydroxylaminhydrochlorid | 5470-11-1 | GHS05, GHS07, GHS08, GHS09 | H290-H302 + H312-H315-H317-H319-H351-H373-H410, P273-P280-P305 + P351 + P338-P501 |
| 4-Hydroxyphenylboronsäure | 71597-85-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure cyclischer Monoester | 5735-41-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 4-Hydroxyphenylelessigsäure | 156-38-7 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 1-N-(4-Hydroxyphenyl)-methansulfonamid | 51767-39-6 | GHS07 | P261, P262 |
| 4-Hydroxyphenyl-sulfonamid | 1576-43-8 | GHS07 | H315-H319 P264-P280-P302+P350+P305 +P351+P338+ P332+P313+P337+P362 |
| 5-Hydroxypyrimidin | 26456-59-7 | - | - |
| N-Hydroxysuccinimid | 6066-82-6 | - | - |
| Indometacin | 53-86-1 | GHS06 | H300, P264-P301 + P310 |
| 4-Iodacetophenon | 13329-40-3 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Iodanisol | 696-62-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Iodbenzoesäuremethylester | 619-44-3 | - | - |
| 4-Iodbenzotrifluorid | 455-13-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 1-Iodnaphthalin | 90-14-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Iodphenol | 540-38-5 | GHS05, GHS07 | H302-H312-H314, P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4-Iodphenylboronsäurepinacolester | 73852-88-7 | - | - |
| Isobutylchlorformiat | 543-27-1 | GHS02, GHS05, GHS06 | H226-H302-H314-H331, P261-P280-P305 + P351 + P338-P310 |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|--|--------------|---------------------|--|
| 4-Isopropylphenol | 99-89-8 | GHS05, GHS07, GHS08 | H302-H314-H334, P261-P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4-Isopropylphenyl-boronsäure | 16152-51-5 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Kaliumacetat | 127-08-2 | - | - |
| Kaliumfluorid | 7789-23-3 | GHS06 | H301 + H311 + H331, P261-P280-P301 + P310-P311 |
| Kaliumhydroxid | 1310-58-3 | GHS05, GHS07 | H290-H302-H314, P280-P301 + P312 + P330-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338 |
| Kalium-Phenyltrifluorborat | 153766-81-5 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Kalium-Trifluor(4-phenoxyphenyl)borat | 1187951-62-7 | - | - |
| Lithiumaluminiumhydrid | 16853-85-3 | GHS02, GHS05 | H260-H314, P223-P231 + P232-P280-P305 + P351 + P338-P370 + P378-P422 |
| Magnesiumsulfat | 7487-88-9 | - | - |
| Methanol | 67-56-1 | GHS02, GHS06, GHS08 | H225-H301 + H311 + H331-H370 P210-P260-P280-P301 + P310-P311 |
| Methanol- <i>d</i> ₄ | 811-98-3 | GHS02, GHS06, GHS08 | H225-H301 + H311 + H331-H315-H319-H370, P210-P260-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P311 |
| <i>N</i> -4-Methansulfonamidphenylboronsäure | 380430-57-9 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-(Methansulfonyl)phenylboronsäure | 149104-88-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure | 374538-03-1 | - | - |
| 4-Methoxyphenylboronsäure | 5720-07-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 3-Methoxyphenol | 150-19-6 | GHS05, GHS06 | H302 + H332-H311-H315-H318 P280-P305 + P351 + P338-P312 |
| 4-Methoxyphenol | 150-76-5 | GHS07 | H302-H317-H319, P280-P305 + P351 + P338 |
| 4-Methylbenzoesäuremethylester | 99-75-2 | GHS07 | H315 |
| <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid | 7529-22-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| <i>N</i> -Methylmorpholin | 109-02-4 | GHS02, GHS05, GHS07 | H225-H302-H314, P210-P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4-Methylphenol | 106-44-5 | GHS05, GHS06 | H301-H311-H314, P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310 |
| 3-Methylphenol | 108-39-4 | GHS05, GHS06 | H301 + H311-H314, P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4-Methylphenylboronsäure | 5720-05-8 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Methylphenylboronsäurepinacolester | 195062-57-8 | GHS07 | H315-H319, P264-P280-P302+P350+P305+P351+P338-P304+P340-P332+P313- P337+P313-P362 |
| 1-Methylpyrrolidin | 120-94-5 | GHS02, GHS05, GHS07 | H225-H302-H314, P210-P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| 4-(Methylthio)phenol | 1073-72-9 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Methyltrioxorhenium(VII) | 70197-13-6 | GHS03 | H272; P221-P210-P220-P280, P370+P378A-P501A |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|--|-------------|----------------------------|---|
| 4-(Methylthio)phenylboronsäure | 98546-51-1 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Natriumborhydrid | 16940-66-2 | GHS02, GHS05, GHS06 | H260-H301 + H311-H314, P223-P231 + P232-P280-P301 + P310-P370 + P378-P422 |
| Naphthalin-1-boronsäure-pinacolester | 68716-52-9 | - | - |
| 1-Naphthol | 90-15-3 | GHS05, GHS06, GHS09 | H302-H311-H315-H318-H335-H411 P273-P280-P302 + P352 + P312-P305 + P351 + P338 + P310-P391 |
| 2-Naphthol | 135-19-3 | GHS07, GHS09 | H302 + H332-H400, P273 |
| Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl) | 7646-69-7 | GHS02 | H260, P223-P231 + P232-P370 + P378-P422 |
| Natriumhydroxid | 1310-73-2 | GHS05 | H290-H314, P280-P303 + P361 + P353-P304 + P340 + P310-P305 + P351 + P338 |
| 4-Nitrophenol | 100-02-7 | GHS07, GHS08 | H302 + H312 + H332-H373, P261-P301 + P312 + P330-P302 + P352 + P312-P304 + P340 + P312 |
| 4-Nitrophenylboronsäure-pinacolester | 171364-83-3 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Perphenazin | 58-39-9 | GHS07 | H302-H317, P280 |
| Phenol | 108-95-2 | GHS05, GHS06, GHS08, GHS09 | H301 + H311 + H331-H314-H341-H373-H411, P201-P261-P280-P301 + P310 + P330-P303 + P361 + P353-P305 + P351 + P338 |
| 4-Phenoxyphenol | 831-82-3 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-Phenoxyphenylboronsäure | 51067-38-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305 +P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| 2-Phenylphenol | 90-43-7 | GHS07, GHS09 | H315-H319-H335-H400, P261-P273-P305 + P351 + P338 |
| Pinacolboran | 25015-63-8 | GHS02 | H225-H261, P210-P231 + P232-P422 |
| 4-Pyridinboronsäure-pinacolester | 181219-01-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Pyridin-N-oxid | 694-59-7 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305+P351+P338, P261-P305 + P351 + P338 |
| Pyrimethamin | 58-14-0 | GHS07 | H302 |
| 5-Pyrimidinylboronsäure | 109299-78-7 | GHS05, GHS07 | H315-H318-H335 , P261-P280-P305 + P351 + P338 |
| Resorcinol | 108-46-3 | GHS05, GHS07, GHS09 | H302-H315-H318-H400, P273-P280-P305 + P351 + P338 |
| Salzsäure, konz. | 7647-01-0 | GHS05, GHS07 | H290-H314-H335; P261-P280-P305 + P351 + P338-P310 |
| Schwefelsäure, konz. | 7664-93-9 | GHS05 | H314-H412; P273-P280-P305+P351+P338-P310 |
| 4-Sulfamoylphenylboronsäure | 613660-87-0 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Tetrabutylammoniumhydrogensulfat | 32503-27-8 | GHS07 | H302-H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Tetradecanal | 124-25-4 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| Tetrahydrofuran | 109-99-9 | GHS02, GHS07, GHS08 | H225-H319-H335-H351, P210-P261-P281-P305 + P351 + P338 |
| Toluol | 108-88-3 | GHS02, GHS07, GHS08 | H225-H304-H315-H336-H361d-H373 P210-P261-P281-P301 + P310-P331 |
| <i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid | 98-59-9 | GHS05 | H315-H318, P280-P305 + P351 + P338 |

Anhang

| Name | CAS-Nr. | GHS-Kodierung | H/P-Sätze |
|---|------------|---------------------|---|
| Trazodonhydrochlorid | 25332-39-2 | GHS07, GHS08 | H302-H351, P281 |
| Tributylamin | 102-82-9 | GHS06 | H302-H310 + H330-H315, P260-P280-P284-P302 + P350-P310 |
| Triethylamin | 121-44-8 | GHS02, GHS05, GHS06 | H225-H302-H311 + H331-H314-H335 P210-P261-P280-P303 + P361 + P353-P305 + P351 + P338-P370 + P378 |
| Tricyclohexylphosphan | 2622-14-2 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4-(Trifluormethyl)phenol | 402-45-9 | GHS02, GHS05, GHS06 | H228-H301-H315-H318-H335 P210-P261-P280-P301 + P310-P305 + P351 + P338 |
| 2-(Trifluormethyl)phenylboronsäure | 1423-27-4 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P280-P305+P351+P338-P304+P340-P405-P501A |
| Trimethylamin- <i>N</i> -oxid | 1184-78-7 | GHS07 | H315-H319-H335, P261-P305 + P351 + P338 |
| 4, <i>N,N</i> -Trimethylanilin | 99-97-8 | GHS06, GHS08 | H301 + H311 + H331-H373-H412 P261-P273-P280-P301 + P310-P311 |
| Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) | 51364-51-3 | - | - |
| Vancomycinhydrochlorid | 1404-93-9 | GHS07 | H317, P280 |
| 4-Vinylphenylboronsäure | 2156-04-9 | GHS07 | H302-H312-H332, P280 |
| 4-Vinylphenol | 2628-17-3 | GHS07 | H315-H319, P280-P305+P351+P338-P362-P321-P332+P313-P337+P313 |
| Wasserstoffperoxid-Lösung (30 wt.% in H ₂ O) | 7722-84-1 | GHS05, GHS07 | H302-H318, P280-P301 + P312 + P330-P305 + P351 + P338 + P310 |
| L-(+)-Weinsäure | 87-69-4 | GHS05 | H318, P280-P305 + P351 + P338 |
| Zomepirac Natriumsalz | 64092-48-4 | GHS06 | H300-H311-H331, P261-P264-P280-P301 + P310-P311 |

GHS-Piktogramme:



GHS01



GHS02



GHS03



GHS04



GHS05



GHS06



GHS07



GHS08



GHS09

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in abgeänderter Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat. Ich habe davor außer den mit dem Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den

Tobias Herrmann